

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N° 66

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges SCHAPIRA

Né le 12 Août 1912 à Paris

Le Rôle des Éléments Minéraux
en Physiologie
et en Pathologie osseuse

Président : Michel POLONOVSKI, Professeur

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE

FRANÇAISE

23, rue du Cherche-Midi, PARIS

1941

Le Rôle des Éléments Minéraux
en Physiologie
et en Pathologie osseuse



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553031_0063

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges SCHAPIRA

Né le 12 Août 1912 à Paris

Le Rôle des Éléments Minéraux
en Physiologie
et en Pathologie osseuse

Président : Michel POLONOVSKI, Professeur

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE

FRANÇAISE

23, rue du Cherche-Midi, PARIS

1941



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	LÉON BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	ROBERT DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	PASTEUR VALLERY-RADOT.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	AUBERTIN.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LEVY-VALENSI.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	HENRI BERNARD.
	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. AMELINE.	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY.	Pathologie médicale.
BERNARD (ETIENNE).	Pathologie médicale.
BESANÇON (JUSTIN-).	Hydrologie.
BONNET.	Bactériologie.
BOULANGER.	Chimie.
BOULIN.	Pathologie médicale.
BROUET.	Pathologie médicale.
BULLIARD.	Histologie.
CACHERA.	Pathologie médicale.
CORDIER.	Anatomie.
COSTE.	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (ROGER).	Urologie.
DELARUE.	Anatomie pathologique.
DELAY.	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.
DESOILLE.	Médecine légale.
DIGONNET.	Obstétrique.
DOGNON.	Physique.
FEVRE.	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.	Parasitologie.
GARCIN.	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES.	Pathologie médicale.
GIROUD.	Histologie.
HAGUENAU.	Pathologie médicale.
HALPHEN.	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON.	Hygiène.
LACOMME.	Obstétrique.
LANTUÉJOL.	Obstétrique.
LAVIER.	Parasitologie.
LELONG.	Pathologie médicale.
LEMAIRE.	Pathologie expérimentale.
LENÈGRE.	Pathologie médicale.
M ^{lle} J. LEVY.	Pharmacologie.
MARCHAL.	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX.	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET.	Pathologie médicale.
MOUQUIN.	Pathologie médicale.
PATEL.	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
RENARD.	Ophthalmologie.
RICHET.	Physiologie.
SÈNEQUE.	Pathologie chirurgicale.
SICARD.	Pathologie chirurgicale.
SOULIE.	Pathologie médicale.
SUREAU.	Obstétrique.
TURPIN.	Pathologie médicale.
WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} <i>Clinique médicale.</i>	BASSET	} <i>Clinique chirurgicale.</i>
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER		DE GAUDART D'ALLAINES	
DONZELOT		LEVEUF	
DUVOIR		MOULONGUET	
GASTINEL		MOURE	
LAROCHE (G.)		QUÉNU	
LIAN		FEY	
MOREAU			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} <i>Clinique obstétricale.</i>
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*Avec toute ma reconnaissance et toute
mon affection.*

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MES CAMARADES DU 240^e R. A. N. A.

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL POLONOVSKI

Professeur de Chimie Médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a donné de si grandes preuves de bienveillance et a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Nous ayant fait l'honneur de nous accueillir dans son laboratoire, il nous donne chaque jour l'exemple de la discipline dans la méthode scientifique et de l'ardeur dans la recherche désintéressée. Qu'il veuille bien trouver ici le faible témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARET

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et a bien voulu nous compter au
nombre de ses élèves. En le priant de
bien vouloir accepter l'hommage de no-
tre respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JUSTIN-BESANÇON

*Qui nous a donné de si précieux con-
seils, et n'a cessé de nous témoigner un
intérêt si bienveillant pendant toutes
nos études ; qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de toute notre recon-
naissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui, nous ayant fait l'honneur de nous
accepter dans son service, nous a dis-
pensé des leçons que nous ne saurions
oublier.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEBRAY

*Hommage respectueux et reconnais-
sant.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LIAN

*Dont l'enseignement et la grande
bienveillance nous ont été si précieux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BENARD

Professeur de Pathologie Expérimentale

*Faible témoignage de notre grande et
respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI

Professeur de Clinique Médicale

*Dont nous avons l'honneur d'être ac-
tuellement l'interne, et à qui nous vou-
lons exprimer ici notre gratitude et
notre respectueuse admiration.*

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

*A qui nous devons l'essentiel de notre
formation médicale.*

Stage :

Monsieur le Professeur CUNÉO ;
Monsieur le Professeur CARNOT ;
Monsieur le Docteur F. RAMOND.

Externat :

Monsieur le Docteur BRÉCHOT ;
Monsieur le Professeur CARNOT ;
Monsieur le Professeur LÉVY-VALENSI ;
Monsieur le Professeur BEZANÇON ;
Monsieur le Professeur agrégé LIAN.

Internat :

Monsieur le Professeur DEBRÉ ;
Monsieur le Docteur DEBRAY ;
Monsieur le Professeur agrégé LIAN ;
Monsieur le Professeur BÉNARD ;
Monsieur le Professeur ABRAMI.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JULIEN MARIE

Médecin des Hôpitaux

Témoignage de particulière gratitude.

A Messieurs les Professeurs agrégés CACHERA et WOLF ;

A Messieurs les Docteurs CAROLI, J. GOSSET, HEPP, LAMY, LEIBOVICI,
MERKLEN, Médecins et Chirurgiens des Hôpitaux.

A Messieurs les Docteurs J. BERNARD, BROCA, DELAFONTAINE, DUGAS,
FAUQUET, FLUMUSAN, LICHTWITZ, MIGNON, POUMEAU-DELILLE,
G. SÉE, SIGUIER, STÉHELIN.

A la Ligue Française contre le Rhumatisme.

A mes amis du Laboratoire de Chimie Médicale de la Faculté de
Médecine : MM. les Professeurs agrégés BRISKAS et JAYLE ;
MM. les Docteurs P. DESGREZ, GONARD, RANGIER, Mademoiselle
GLOTZ ; Mesdemoiselles DELPEUT, ISSARTEL, LAURETTE, RABUS-
SIER, THOMANN.

Le Rôle des Éléments Minéraux en Physiologie et en Pathologie osseuse

L'étude des substances minérales contenues dans les organismes vivants est d'un intérêt considérable, tant pour le biologiste que pour le médecin ; car les éléments minéraux ne servent pas seulement de charpente aux tissus et aux organes, ils jouent aussi un rôle capital dans leur fonctionnement (Henri ROGER). C'est l'application de ces notions essentielles à la physiopathologie osseuse que l'on veut envisager ici.

Le rôle que jouent les substances minérales dans l'organisme vivant est de connaissance récente. La quantité relativement faible des substances minérales comparée à la masse des substances organiques du corps, les liaisons intimes que les substances minérales contractent avec les matières organiques expliquent cette longue méconnaissance. Et pourtant, dès 1851, LIEBIG soulignait l'importance physiologique des principaux minéraux. La chimie minérale biologique n'a pris son plein développement qu'au début du siècle, et parmi les biochimistes qui ont contribué à son essor, il faut citer ici le nom de Gabriel BERTRAND.

CHAPITRE PREMIER

LES SELS MINÉRAUX DE L'OS

Le rôle des aliments minéraux en physiologie osseuse

A) *Les sels minéraux de l'os*

Si l'on incinère le corps d'un mammifère, les cendres ne représentent que les 4,7 % du poids primitif, la plus grande partie de ces cendres provenant de la charpente du squelette. C'est ainsi que chez un homme de 70 kilos, le résidu minéral est de 3 kgs, dont 2 kgs, 5 entrent dans la charpente du squelette.

Sur les 92 corps simples actuellement connus, 26 entrent constamment, 11 inconstamment dans la constitution des organismes vivants, 18 ou 20 dans la constitution de l'os.

Ce sont :

Métalloïdes : Carbone, Hydrogène, Oxygène, Azote, Soufre, Phosphore, Chlore, Fluor.

Métaux : Calcium, Magnésium, Potassium, Sodium, Aluminium, Nickel, Plomb, Cérium, Lanthane, Fer (?) Baryum (?)

Calcium et Phosphore surtout, radical carbonique ensuite, magnésium, sodium, potassium, fluor enfin — sont quantitativement et par ordre d'importance décroissante les éléments essentiels de l'os. Rappelons que l'os est l'organe qui contient le plus de Ca, P, Mg et F de l'économie. Les sels minéraux entrent pour 23 % dans la constitution de l'os brut, 70 % dans

la constitution de l'os sec dégraissé, mais tous n'ont pas une égale importance ; le processus physiologique de la minéralisation du squelette n'englobe que le dépôt de certains d'entre eux, formant ce que les écoles anglaise et allemande désignent sous le nom de « sel de l'os ».

La nature du sel de Calcium primitivement déposé sur la trame protéique de la substance osseuse a été très discutée. Le plus important est le phosphate tricalcique $(\text{PO}^4)^2 \text{Ca}^3$: telle est l'opinion de HOLT LA MER et CHOWN et de la plupart des biochimistes. S'opposant à eux, SHEAR et KRAMER considèrent que la combinaison phosphatique serait le phosphate acide de calcium $\text{PO}^4 \text{Ca H}$.

Moins abondant est le carbonate de calcium. Quant aux fluorure, hydroxyde, chlorure, ils constituent une fraction bien moindre du calcium.

A ces sels de calcium s'associent des sels alcalins et de magnésium (ce dernier sous forme surtout de phosphate).

L'étude de l'indice de réfraction, du spectre de rayons X (DE JONG, TAYLOR et SHEAD, ROSEBERRY, HASTINGS et MORRE), des os et des dents ont montré que le phosphate tricalcique existe dans ces organes à l'état de combinaison microcristalline du même type que les apatites naturelles $n (\text{PO}^4)^2 \text{Ca}^3 \text{X Ca}$ où $n = 2$ ou 3 , où X est un radical acide divalent, CO^3 , le plus important, ou deux radicaux acides monovalents F^2 , Cl^2 , $(\text{OH})^2$.

Or la composition de la partie minérale de l'os varie avec l'espèce animale (MORGULIS), l'âge (HUGOUNENCQ), avec la région de l'os étudiée (MAREK, WELMANN et URBANY) avec le régime, avec l'état normal ou pathologique (GYORGY).

Conciliant la théorie du mélange des sels calciques dont la base chimique paraît inattaquable, et la théorie de la combinaison sous forme d'une apatite basée sur des études physiques, elle aussi solidement établie, PETERS et Van SLYKE ont proposé, ROCHE et GARCIA développé une hypothèse séduisante. Ils considèrent l'existence de deux fractions de phosphates, l'une faisant

partie intrinsèque de la substance osseuse, constituant le « sel de l'os » existant sous forme de complexe du type de l'apatite ; l'autre constituant une réserve intervenant dans l'équilibre acide-base et le métabolisme général, n'intervenant pas dans la composition même de la substance osseuse.

Par contre les rapports que les éléments minéraux contractent avec les éléments organiques de l'os sont très mal connus. On sait que les constituants organiques de l'os sont essentiellement protidiques : ce sont l'osseine et l'osséomucoïde. Celle-ci est peut-être le constituant essentiel sinon unique de la substance préosseuse calcaïfne. Le dépôt de sels de Ca est lié à l'apparition de cette substance homogène d'une réfringence spéciale, d'aspect hyalin, dont les histologistes ont montré l'apparition au cours de la formation osseuse, et qu'ils ont appelé d'un terme évidemment provisoire : « substance préosseuse ». Mais sa nature chimique est inconnue à l'heure actuelle, aussi envisagerons-nous la physiologie de l'os sous l'angle de la chimie minérale essentiellement.

B) *Les éléments minéraux intervenant
dans la physiologie de l'os*

On peut avec Henri ROGER attribuer un triple rôle physiologique aux matières minérales de l'organisme :

rôle mécanique, rôle physique, rôle catalytique.

Il en est ainsi pour les substances minérales de l'os.

1) FONCTION MÉCANIQUE.

Ces éléments assurent en effet le maintien de la composition du tissu osseux : tels le phosphore, le calcium, le fluor. Nous avons vu sous quelle forme ils intervenaient. Nous avons vu que là ne se bornait pas leur rôle : ces éléments interviennent en effet en partie dans le métabolisme général ; autrement dit, ils

constituent à la fois des éléments minéraux de constitution et des éléments minéraux de transition.

2) FONCTION PHYSIQUE.

D'autres éléments ont une fonction physique.

Ils assurent la constance de la réaction ionique du milieu intérieur ; et nous verrons que toute perturbation de la réaction ionique peut déterminer des troubles osseux.

Tels sont les différents sels qui par leur effet tampon assurent la constance du pH du milieu intérieur.

3) ACTION CATALYTIQUE.

D'autres éléments ont enfin une action catalytique.

Pendant longtemps on a cru que le pouvoir des ferments était sous la seule dépendance d'une structure organique et on a considéré comme des impuretés les matières minérales qui s'y trouvaient renfermées. On admet aujourd'hui que les substances minérales en liaison avec la matière organique à l'état colloïdal jouent un rôle souvent capital.

Or, il en est peut-être de même pour les vitamines, les diastases et les hormones qui interviennent dans le phénomène de l'ossification.

a) Diastase.

Gabriel BERTRAND a montré que la laccase se comportait comme un complexe organo-minéral, la partie organique étant la partie complémentaire activante, la partie minérale constituée par un sel de manganèse représentant la partie complémentaire active.

Peut-être le problème est-il analogue pour la phosphatase qui intervient dans le phénomène de l'ossification, et dont nous ignorons encore la constitution. La phosphatase osseuse (ou phosphomonostérase AI de KAY) dont le pH optimum d'action est très voisin de 9-9,2, et qui agit surtout sur les β glycérophosphates, est activée en effet par les ions Mg^{++} .

b) Parmi les **vitamines**.

L'importance de la vitamine D ou plutôt des vitamines D est bien connue ; la constitution chimique purement organique de trois d'entre elles a été établie récemment : et pourtant, si l'on se souvient que Gabriel BERTRAND détermine un trouble de la croissance générale et squelettique par une carence en zinc, on ne peut pas ne pas poser le problème d'une synergie éventuelle entre vitamines et éléments minéraux.

c) **Hormones**.

On a décrit récemment de nombreuses ostéoses endocriniennes témoignant du rôle non seulement des parathyroïdes, mais aussi de nombreuses autres endocrines telles que thyroïde, hypophyse et même expérimentalement pancréas, dans la physiologie de l'os. Si l'on veut considérer l'importance de l'iode dans la sécrétion thyroïdienne, du rôle éventuel du nickel et du cobalt dans l'action de l'insuline, on ne peut pas, là encore, négliger le rôle des éléments minéraux dans la physiologie osseuse.

On conçoit ainsi la complexité du rôle des éléments minéraux. L'action de certains d'entre eux est totalement ignorée actuellement ; il en est ainsi des éléments trouvés à l'état de traces lors des analyses élémentaires de l'os. « Il est possible, comme le dit HEUBNER, que bien des substances minérales soient introduites en petite quantité dans les aliments, et se trouvent ainsi dans l'organisme sans pour cela influencer sa fonction ». Mais on ne peut, en l'état actuel de nos connaissances, dénier toute action à ces éléments.

Une nouvelle technique de recherche a été instaurée par HEVESY : elle consiste à administrer à l'animal un composé biologiquement assimilable d'un *isotope* du phosphore, dont on peut suivre l'apparition, puis la disparition progressive, témoignant que dans la matière minérale en apparence fixe, se déroulent des remaniements constants d'atomes.

C) Mécanisme de l'ossification

Le mécanisme de l'ossification comporte deux étapes :

Dans la première, il y a enrichissement des humeurs en ions phosphoriques.

Dans la seconde, il y a dépôt et fixation de phosphocarbonates de calcium.

1. ENRICHISSEMENT DES HUMEURS EN IONS PHOSPHORIQUES.

Si l'on admet que le sel essentiel de l'os est un phosphocarbonate de Ca, il faut retrouver les constituants de ce sel dans le sang, ou plutôt dans l'ultra-filtrat du plasma. L'acide carbonique et les ions dérivés de la dissociation de ses sels, sont présents en abondance : c'est une conséquence de la respiration tissulaire. Par contre les ions phosphatiques et calciques s'y trouvent à un taux minime (1) et les problèmes posés par l'étude de l'apport du matériel calcaire de l'os peuvent être ramenés à ceux du ravitaillement de l'os en ces ions.

Dans cet enrichissement local, une phosphatase joue un rôle essentiel. ROBISON observa *in vitro* que l'hydrolyse par la phosphatase des hexoses phosphates de calcium solubles, déterminait une surcharge locale en phosphate de calcium peu soluble, d'où précipitation. Dès lors il chercha et mit en évidence une phosphatase osseuse (1923) particulièrement abondante dans le cartilage d'ossification du jeune rat, inexistante dans le cartilage qui ne s'ossifie pas encore ou qui ne s'ossifiera jamais. ROBISON et SOAMES ont pu reproduire *in vitro* l'ossification du cartilage d'ossification du rat rachitique (qui contient beaucoup de phosphatase) ; ils ont introduit dans des solutions de glycérophosphates et d'hexose phosphate de chaux des fragments de ces cartilages ; ils ont observé une précipitation de chaux dans le tissu ostéoïde.

(1) Si presque tous les phosphates sanguins sont diffusibles et ionisés, il n'en est pas de même du calcium.

En plus de l'existence d'une phosphatase osseuse, il fallait démontrer la présence dans le sang de substances organiques calciques susceptibles d'hydrolyse : la démonstration fut faite par ROBISON et MARTLAND qui purent mettre en évidence l'existence d'esters phosphoriques (1).

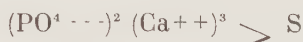
Il existe ainsi dans l'os une diastase capable de dédoubler de nombreux esters phosphoriques en libérant de ceux-ci, par hydrolyse, l'acide phosphorique et l'alcool qui lui est combiné.

ROBISON, se basant sur ces faits, propose le schéma suivant pour expliquer la calcification.

a) *Dans le plasma sanguin* : il existe une solution saturée de « sel de l'os », mettant en présence la molécule $(\text{PO}^4)^2 \text{Ca}^3$ et ses ions en équilibre :

$(\text{PO}^4 \cdot \cdot \cdot)^2 \cdot (\text{Ca}^{++})^3 = (\text{PO}^4)^2 \text{Ca}^3 = s$, où s est le produit de solubilité.

b) *Dans la lymphe interstitielle* au contact de l'os la phosphatase, agissant sur les esters phosphoriques, libère l'ion phosphatique. Le milieu devient sursaturé car le produit des ions augmente :



L'excès d'ions disparaît par formation de phosphate tricalcique qui précipite, d'où le 3^e temps :

c) *Tissu calcifié* :



2. FORMATION, DÉPOT ET FIXATION DES SELS DANS LA MATIÈRE PRÉOSSEUSE.

Cette 2^e étape est distincte de la 1^{re}, et ne lui est nullement liée.

(1) Seule l'existence de processus générateurs d'ions phosphatiques au niveau des territoires en croissance a été démontrée. La question est obscure en ce qui concerne les ions calciques.

(1) En réalité le précipité a une combinaison probablement voisine de celle de la carbonato apatite.

La preuve en est donnée :

a) par les observations de calcification sans l'intervention de phosphatase, comme en témoignent :

— la calcification des artères du lapin au cours de l'hyper-
vitaminose D expérimentale ;

— la persistance de l'aptitude de l'os à se calcifier (ROBISON,
ROSENHEIM et SOAMES) après inactivation de la phosphatase par
chauffage.

b) la dissociation entre la persistance de l'action de la phos-
phatase et l'absence de dépôt sous l'influence de fluorure ou
d'iodoacétate de sodium.

Formation.

La minéralisation de la substance osseuse paraît possible
aussi bien au moyen d'ions que de complexes préformés.

Peut-être convient-il de faire jouer un rôle capital à la phos-
phatase, partant, à un mécanisme ionique dans l'organisation
du tissu osseux fondamental, et au contraire à un mécanisme
moléculaire dans l'organisation des réserves minérales, le taux
de la phosphatase allant baissant quand l'âge augmente (ROCHE
et LEANDRI).

Dépôt et fixation.

De nombreuses hypothèses ont essayé de rendre compte du
fait que les sels phosphocalcaires arrivant à l'état dissous au
niveau de la matière préosseuse, s'y précipitent à l'état solide
sous une forme très spéciale au point de vue physico-chimique.
Aucune hypothèse n'a encore pu être vérifiée.

A) Mais parmi les *facteurs organiques*, on peut considérer
comme hors de cause :

les lipides (LANGERHANS),

les nucléo-protéides (GRANDIS ET MAININI).

B) Seuls paraissent possibles :

1° le rôle de certains *facteurs inorganiques* ;

a) précipitation de phosphates tricalciques en *sursaturation* dans le sang et les humeurs baignant la matière protéique (HOWLAND, SHIPLEY et KRAMER) ;

b) *variations locales de teneur en CO²* (HOFMEISTER) le départ de CO² favorisant le dépôt calcique ;

c) variations du pH (RABL), la réaction alcaline favorisant la calcification.

2° le rôle de *l'affinité spécifique de la matière osseuse* pour les sels de Ca, affinité qui s'exerce par adsorption (PFAUNDLER et WELLS) ou par combinaison (FREUDENBERG et GYORGY).

CHAPITRE II

LE ROLE DES SUBSTANCES MINÉRALES EN PATHOLOGIE OSSEUSE EXPERIMENTALE

Ostéoses toxiques — Ostéoses par déséquilibre

Depuis que des auteurs anglais et américains MELLANBY, Mc CALIUM, SIMMONDS, SHIPLEY, PARK, PAPPEINHEIMER ont déterminé un rachitisme expérimental par une carence en phosphore, et par un déséquilibre phospho-calcique de la ration, certains expérimentateurs se sont efforcés de déterminer un rachitisme ou, pour éviter toute discussion nosologique, une ostéose, par administration de certaines substances minérales, source d'un nouveau déséquilibre.

Le champ des expériences s'est ainsi étendu. A côté des ostéoses de carence (1), il y a lieu d'étudier les ostéoses toxiques et les ostéoses par déséquilibre minéral, à un triple point de vue ; 1) *expérimental*, 2) *de pathologie animale*, 3) *de pathologie humaine*.

A — OSTÉOSES TOXIQUES

INTRODUCTION.

Les premières ostéoses toxiques expérimentales furent réalisées avec des sels de strontium par STOELZNER, en 1908, donc

(1) Les ostéoses par carence en vitamine D et C ne nous occuperont que dans la mesure où un déséquilibre minéral est nécessaire à leur action.

bien avant la réalisation du rachitisme expérimental par carence ; mais les recherches dans ce domaine sont pour la plupart beaucoup plus récentes.

Les ostéoses toxiques les plus étudiées ont été les ostéoses déterminées par le strontium, le magnésium, le beryllium, car ces éléments appartiennent à la même famille que le calcium, ou s'en rapprochent beaucoup, et de même que le déséquilibre P/Ca, le déséquilibre P/ alcalino-terreux détermine un rachitisme.

De nombreuses autres ostéoses toxiques ont été étudiées par différents auteurs, et une étude d'ensemble des « ostéodystrophies métalliques expérimentales » (1) portant sur 14 éléments a été faite récemment par ASKENAZY, RUTISHAUSER et QUELOZ.

Nous envisagerons d'abord les ostéoses du strontium, et des éléments voisins, magnésium, beryllium.

I. — OSTÉOSES DUES AU STRONTIUM

Les premières expériences sont de STOELNZER, de LENHERDT et de CANNETTO. A cette époque (1908-1911) le rachitisme expérimental, le rôle du P, de la vitamine D, ne sont pas encore connus : aussi les conclusions de ces auteurs sont-elles contestables. C'est ainsi que LENHERDT expérimente avec du phosphate de Sr et conclut que le Sr favorise la formation du tissu osseux et tend à empêcher les processus de résorption de l'os ; mais dans l'action du phosphate de Sr, il méconnaît le rôle capital du phosphore. Aussi n'envisagerons-nous que les études plus récentes des Américains SHIPLEY, PARK, Mc CALLUM et SIMMONDS ; des Italiens BENASSI, PROTTI, NATUCCI dont les travaux sont surtout anatomo-pathologiques ; des Français MOURIQUAND, ROCHE, qui posent également le problème sur le terrain chimique. Chez les rats jeunes, un régime rachitigène détermine un

(1) Nous préférons le terme ostéose toxique qui est plus général et plus exact à la fois. Il permet, en effet, de faire entrer dans ce cadre les ostéopathies métalloïdiques, telles que les ostéopathies dues au fluor.

rachitisme dont la traduction est clinique, radiologique, anatomique (2). Le même régime additionné de 2 % de carbonate de Sr détermine un rachitisme encore plus accentué.

Chez les rats préadultes (de 80 à 100 gr) le régime 85 ne détermine pas de lésions rachitiques nettes. L'addition de carbonate de Sr suffit à déterminer ce rachitisme en l'absence de croissance.

Les examens chimiques révèlent :

- une perte de P considérable (éliminé surtout par les fèces),
- le strontium qui ne se trouve pas dans les tissus osseux normaux se fixe régulièrement, et à l'état de traces infinitésimales, dans les os des animaux atteints de rachitisme dû au Sr.

La teneur en phosphatase de ces os n'est pas modifiée (SOBEL, GOLDFARB et KRAMER).

II. — OSTÉOSES DUES AU MAGNÉSIUM

L'étude des ostéoses du Mg a fourni des résultats qui, de prime abord, paraissent contradictoires.

EULER et RYBDOM constatent (1931) que le magnésium guérit le rachitisme. MOURICUAND, LEULIER et Mme ROCHE affirment, au contraire, que le Mg le provoque ou l'aggrave.

Quels sont les faits observés par les différents auteurs ?

Comment résoudre cette apparente contradiction ?

— *Le Mg guérit le rachitisme*, telle est la conclusion de von EULER qui constate que :

- le régime Mc CALLUM 3143 détermine un rachitisme net.
- le régime Mc Callum additionné de 0,2 de Mg détermine un rachitisme net.
- Le régime Mc Callum additionné de 0,8 de Mg détermine un rachitisme léger.

(2) Il nous paraît inutile de reprendre la description du rachitisme expérimental.

-- *Le Mg provoque ou aggrave le rachitisme*, telle est la conclusion de MOURIQUAND, de SHELLING et ses collaborateurs.

Considérant que Sr est doué d'un pouvoir décalcificateur, MOURIQUAND et ses collaborateurs supposent que Ca, Mg, éléments de la même famille chimique, agissent de la même manière, et l'expérience confirme leur hypothèse.

2 % de carbonate de Mg additionné au régime 85 détermine une aggravation rapide du rachitisme expérimental du rat avec arrêt de croissance.

Les expériences de MOURIQUAND *in vivo* sont confirmées par celles de SHELLING, KRAMER et ORENT *in vitro*.

Ces auteurs utilisent la méthode de SHIPLEY qui a mis au point l'étude de la calcification du cartilage rachitique dans un milieu constitué par le sérum du rat normal. Ils recherchent les facteurs inorganiques qui déterminent la calcification, et partant les changements dans la composition physico-chimique du milieu baignant les cellules. Ils constatent que la calcification a lieu plus rapidement en l'absence de Mg ; l'effet inhibiteur du Mg disparaissant par addition de quantités suffisantes de phosphates.

Bref, par 2 méthodes différentes, les expérimentateurs constatent le pouvoir anticalcificateur de Mg et envisagent un déséquilibre phospho-calcique dans la genèse de ces faits.

Il n'en reste pas moins qu'un autre expérimentateur constate des faits en apparence tout à fait différents.

Cette opposition n'est peut-être pas absolue si l'on invoque le rôle de la quantité de Mg en cause, et mieux encore la notion d'un déséquilibre du Mg avec les autres éléments de la ration, en particulier Ca et P. C'est l'idée qui préside aux expériences de ROGOZINSKI et GLOWCZINSKI. Les conclusions de ces auteurs sont, en effet, les suivantes :

L'addition d'un excès de Mg au régime entier peut agir de manière différente selon la teneur du régime entier :

La substitution partielle de Mg au Ca du régime de STEEN-

BOCK n'affaiblit pas la croissance ; détermine un rachitisme faible.

La substitution totale affaiblit considérablement la croissance ; ne détermine pas de rachitisme.

L'excès de Ca et de Mg arrête la croissance ; détermine un rachitisme très faible.

III. — OSTÉOSES DUES AU BERYLLIUM

Les Anglais et les Américains ont déterminé successivement à l'aide des sels de beryllium (glucinium), des rachitismes graves mortels, et des rachitismes légers curables.

Rachitismes graves.

C'est à l'aide de carbonate de Be que le rachitisme grave a été obtenu.

Le phosphate est sans effet (nous verrons les conséquences pathogéniques de ce fait) — BRANION, GUYATT et KAY (1931) — KAY et SKILL — JACOBSON (1933).

Le carbonate de Be fut substitué au carbonate de Ca du régime de STEENBOCK, ou ajouté à celui-ci à la dose de 1 à 3 %.

Cliniquement, le contraste fut remarquable entre l'absence de croissance active, la baisse du poids même, d'une part, et le développement d'un rachitisme précoce d'autre part.

Le rachitisme résiste aux U.V., à l'ergostérol irradié : ainsi se trouve réalisé un rachitisme hypotrophique, résistant à l'action des U. V. Le calcium disparaît presque complètement dans la région juxta-épiphyssaire ; on trouve 1/2.000^e de Be dans les os.

Rachitismes curables.

Le carbonate de Be à doses faibles (0,1 %) détermine un rachitisme curable par seul retour au régime normal. Ce même ré-

gime ne développe pas de rachitisme, si on administre par voie parentale du glycérophosphate de Na.

La prévention du rachitisme du beryllium, les caractères de la guérison, tels sont les 2 faits qui sont la source de deux hypothèses pathogéniques différentes, mais non contradictoires, et sur lesquelles nous reviendrons dans une étude d'ensemble.

IV. — AUTRES OSTÉOSES MÉTALLIQUES

De nombreuses autres ostéoses toxiques ont été étudiées, mais d'une manière très fragmentaire et dispersée.

Parmi les métaux, le *fer* (BROCK et DIAMOND) et l'*aluminium* (DEOBALD et ELVEJHEM) ont été surtout étudiés. Les conclusions sont en tous points comparables à celles qui ont été tirées des expériences faites avec le strontium, le béryllium, le magnésium. Le fer ou l'aluminium rendent le régime rachitigène par formation de phosphates de Fe ou d'Al, insolubles dans le tractus intestinal et inabsorbés, et par conséquent, par déperdition en phosphore, puis en calcium.

L'action du *thallium* a été étudiée par BUSCHKE.

Le *platine*, l'*or*, l'*étain*, le *chrome*, l'*uranium*, le *baryum*, produisent une altération du squelette, à l'encontre de l'argent et du cuivre (QUELOZ), qui sont inactifs.

V. — OSTÉOSES MÉTALLOÏDIQUES

Le Fluor.

L'action des métalloïdes a été beaucoup moins étudiée, exception faite du fluor.

Les premières expériences sont anciennes : c'est, en effet, en 1891 que BRANDL et TAPPEINER déterminent des lésions osseuses chez un chien à qui ils donnent quotidiennement 22 milligr. par Kg. de fluorure de Na pendant 22 mois.

Deux types de lésions osseuses peuvent être réalisées par l'intoxication chronique expérimentale.

1) les unes à type d'ostéoporose.

2) les autres à type d'ostéosclérose ; c'est ce type de lésions qui confère tout son intérêt aux ostéoses fluoriques.

1) De nombreux expérimentateurs ont déterminé à l'aide de sels de F administrés directement aux animaux, ou de fourrages altérés par des gaz fluorés, un syndrome de « cachexie fluorique » analogue à celui des bovidés et des ovidés vivant autour d'usines d'aluminium, qui dégagent des vapeurs fluorées.

Les os des animaux morts de cachexie fluorique sont blancs, opaques, friables ; la spongieuse compacte et la moelle osseuse sont atrophiées. Le fluor de l'os est augmenté ; le calcium abaissé. L'aspect est voisin de celui du rachitisme.

2) L'ostéosclérose expérimentale n'est connue que chez le rat.

C'est elle que réalisèrent pour la première fois BRANIL et TAPPEINER. SUTRO en a fait récemment l'étude radiologique : les rats recevaient pendant un an quotidiennement 50 mmgr. de fluorure de Na par Kg. L'opacité des os est augmentée. Les os sont plus gros et plus lourds que normalement, et aussi plus cassants. Le tissu compact est épaissi ; la cavité médullaire rétrécie. L'architecture est irrégulière ; les dépôts en gros grains nombreux (mais non constitués de fluorure de Ca).

A la vérité, les ostéoses fluoriques ont été plus étudiées en pathologie vétérinaire et humaine qu'en pathologie expérimentale.

L'Iode.

De ces propriétés calco-fixatrices du fluor, il faut rapprocher celles de l'iode, mises en évidence par KELLEY par l'établissement du bilan calcique, et confirmées par ALWORTH, qui prévient la « faiblesse de patte » de la poule par une nourriture riche en iode. Par contre, QUELOZ n'a pas observé de modifications osseuses par l'iode.

VI. — CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES OSTÉOSES TOXIQUES

Les expériences que nous venons de rapporter, éparses dans la littérature, apparaissent singulièrement disparates. Il était indispensable de les rapporter avant d'aborder l'étude des lésions réalisées et surtout des mécanismes invoqués.

Les manifestations osseuses

Nous envisagerons successivement : *la nature des lésions, leur siège.*

1° Nature des lésions.

Il faut distinguer :

a) les lésions des *ostéoses métalloïdiques*, dont le type est la fluorose : nous avons vu les propriétés calco-fixatrices du Fluor, et l'ostéosclérose qu'il détermine souvent.

b) Les lésions des *ostéoses métalliques* réalisées par de nombreux métaux et qui se traduisent par une déperdition phospho-calcique.

Nous serons volontairement brefs, car l'accord n'est pas fait sur l'interprétation histo-pathologique.

C'est ainsi que les lésions déterminées par Sr, Mg, Be, Ca, sont interprétées par la majorité des auteurs comme étant des lésions de *rachitisme*. Ils en ont, en effet, la prolifération excessive du cartilage sérié et hypertrophique, l'aspect brisé de la ligne d'ossification, l'aspect exubérant du tissu ostéoïde, la vascularisation anormale du cartilage, la décalcification.

Mais le faible degré des altérations médullaires, la rareté ou la discrétion de la transformation fibroïde de la moelle distingue et sépare pour MARFAN le rachitisme expérimental de celui de l'enfant.

Par contre ASKANAZI, RUTISHAUSER et QUELOZ considèrent les lésions obtenues avec différents métaux comme étant du type

de l'« ostéïte fibreuse » que caractérisent : 1) *la résorption ostéoclasique*, 2) *l'hyperplasie fibreuse de l'endoste allant jusqu'à la fibrose de la moelle*.

Les divergences entre ces différents expérimentateurs ne s'expliquent pas seulement par les conditions différentes d'expérience. Les uns expérimentent sur de jeunes rats mis à l'obscurité, privés de vitamine D — et les toxiques sont administrés par voie parentérale, le régime étant pauvre en P ; d'autres opèrent sur le lapin qui reçoit le toxique par injections. Certes, un même régime peut déterminer des lésions de rachitisme chez le rat et ne pas en provoquer chez un autre animal, le lapin, par exemple ; ce fait est connu de longue date, mais il y a plus : récemment, en effet, OBERLING et GUERIN ont déterminé chez la poule en cage des ostéopathies par suppression du gravier, et observé des lésions osseuses qui ne sont pas toujours identiques à elles-mêmes, pouvant réaliser tantôt l'aspect de l'ostéomalacie-rachitisme avec ostéoporose et tissu ostéoïde, tantôt celui de l'ostéïte fibreuse ; peut-être ces faits conduiront-ils à une conception nouvelle des maladies généralisées du squelette, atténuant la rigueur des cadres nosologiques.

2° Siègle des lésions.

Les lésions sont généralisées mais prédominent sur certains points faibles du squelette, c'est-à-dire les zones de croissance, et les parties osseuses ayant à répondre à des effets statiques et fonctionnels particulièrement accentués (loi de KOELLIKER-von RECKLINGHAUSEN-POMMER).

RUTISHAUSER a donné de cette loi une analyse pénétrante, et conclut que les substances capables de modifier la structure du squelette se fixent principalement aux endroits mentionnés dans la loi de KOELLIKER, ce qui explique la répartition des lésions.

VII. — CLASSIFICATION DES ÉLÉMENTS SUIVANT LEUR ACTION

Le mode d'action sur l'os des différents éléments est discuté, et à la vérité, encore insuffisamment connu. Avant de l'envisager, il peut être intéressant de s'efforcer de grouper les métaux et métalloïdes suivant leur action sur le squelette.

a) Si on considère la CLASSIFICATION PÉRIODIQUE des éléments de MENDELEIEFF, on constate que :

les métaux de la II^e colonne qui comportent : béryllium, magnésium, calcium, strontium, baryum (1) déterminent des lésions qui, dans des conditions données sont voisines du rachitisme (2).

Les éléments de la VII^e colonne comprennent : fluor, chlore, brome, iode, c'est-à-dire les métalloïdes de la famille des halogènes : parmi ceux-ci, seule l'action de F et de I a été étudiée : elle est caractérisée par des propriétés calco-fixatrices. Le fluor détermine une ostéosclérose.

En fait, cette classification est schématique car le Fluor a une action variable, car d'autres éléments sont actifs.

b) *L'affinité chimique des métaux* vis-à-vis des sels osseux (phosphate et carbonate), permet de prévoir dans une certaine mesure l'action du métal. Le béryllium, le magnésium, le calcium, le strontium, le fer, l'aluminium, le plomb forment des sels avec les acides précités.

Mais d'autres éléments, susceptibles de former des sels avec ces acides, ne provoquent pourtant pas de lésions osseuses : il en serait ainsi de l'argent.

c) La connaissance des *poids atomiques* ne permet pas de prévoir l'action des éléments car, si le plomb, de poids atomique élevé est actif, le béryllium, élément léger, l'est aussi.

(1) Cité d'après MARFAN.

(2) Nous n'envisagerons pas dans cette étude l'effet du radium qui est un élément de la 2^e colonne, sur les os. La radioactivité de cet élément lui confère un mécanisme d'action distinct de celui des éléments non radio-actifs seuls considérés ici.

B. — PATHOGÉNIE DES OSTÉOSES TOXIQUES ROLE DU DÉSEQUILIBRE MINÉRAL

Ce que nous savons des fonctions mécanique, physique, et catalytique des éléments minéraux nous permet de concevoir 3 modes de perturbation :

I) une *modification de la composition chimique* de l'os par défaut ou plus rarement excès d'apport d'un des constituants essentiels de l'os, P ou Ca, bref par déséquilibre minéral.

II) une *modification de l'état ionique* des humeurs : en règle acidose.

III) une inhibition ou une exacerbation de *l'action de glandes endocrines*, vitamine (D), diastase (phosphatase) (1).

Ce que nous savons des étapes de la calcification doit nous faire envisager :

IV) un *trouble dans l'enrichissement des humeurs en ions phosphoriques*.

V) un *trouble dans le dépôt phospho-calcique*, par perturbation d'un facteur local.

La pathogénie des ostéoses condensantes (type fluorique) et des ostéoses métalliques doit être étudiée séparément, bien qu'elle pose des problèmes de même nature.

Nous envisagerons d'abord la pathogénie des ostéoses métalliques.

I. — ROLE DU DÉSEQUILIBRE MINÉRAL

A) *Historique*

La nécessité d'un équilibre entre les diverses substances mi-

(1) La vitamine D jouant un rôle capital dans l'équilibre minéral de la ration sera étudiée au paragraphe I.

La phosphatase sera étudiée au paragraphe IV.

nérales d'un liquide nutritif a été mise en évidence en 1882-83 par SYDNEY RINGER. Les belles expériences de cet auteur sont à l'origine de la constitution rationnelle des sérums artificiels.

BUNGE montre l'influence des proportions relatives des sels minéraux alimentaires sur la fixation des matières minérales au sein des jeunes organismes.

METZGER, OSBORN et MENDELL, Mc CALLUM et DAVIS, Gabriel BERTRAND mettent en évidence les troubles causés par un déséquilibre minéral.

L'existence des troubles causés par un déséquilibre entre les substances minérales et les substances organiques est de connaissance plus récente ; le rôle des déséquilibres dans la pathologie osseuse commence seulement à être entrevu.

B) *Déséquilibre des substances minérales entre elles*

Dès 1913, HART et STEENBOCK montrèrent que chez le porc une importante addition de sels de Mg à une ration convenable aboutissait finalement à une élimination supplémentaire de Ca. Expérimentant sur des vaches et des chèvres, ils firent remarquer que la production de lait a pour conséquence inévitable une déminéralisation du squelette de la mère — à moins que la quantité de P et de Ca contenue dans la ration ne soit abondante. Ils montrèrent que ce n'est pas seulement la quantité totale de Ca ou de P ingéré qui importe, mais aussi un équilibre convenable entre Ca et P de la ration, le rapport optimum étant de 1,5.

C'est à HESS et STEENBOCK, à MELLANBY, Mc CALLUM, SIMMONDS, SHIPLEY et PARK, c'est à SHERMAN et PAPPENHEIMER, RANDOUIN et LECOCQ, MOURIQUAND et LEULIER que l'on doit les bases de régimes où le déséquilibre P/Ca détermine chez le jeune rat blanc des lésions constantes, voisines de celles du rachitisme humain.

Si les aliments renferment un excès relatif de calcium (rapport Ca/P supérieur à 3), celui-ci est incomplètement résorbé

et est éliminé sous forme de phosphates, d'où perte de ceux-ci par les os, déminéralisation squelettique et trouble de croissance. Si les aliments renferment un excès de phosphates (rapport Ca/P inférieur à 1) il y a déperdition calcique non par voie intestinale mais par voie urinaire : en réalité la dystrophie osseuse est plus difficile à obtenir, à moins que le rapport radicaux acides/radicaux basiques soit inférieur à l'unité.

Des effets analogues peuvent être réalisés par un déséquilibre entre le phosphore et un autre élément.

L'administration de sels de béryllium, de strontium, magnésium, fer, aluminium — à condition que ces sels ne soient pas des phosphates — a pour effet de provoquer la formation de phosphates de béryllium, de strontium..... insolubles et éliminés par l'intestin d'où l'élimination de P en quantité importante par les fèces, l'hypophosphatémie, la déperdition en P et en Ca de l'os, le rachitisme. Le phosphore provient des réserves minérales de l'os — mais non du complexe phosphocalcique du type de l'apatite, ce « sel de l'os », qui reste intact.

En faveur de cette conception plaident (KAY et SKILL) :

1) la prévention du rachitisme expérimental par l'administration de phosphate ou de glycéro-phosphates de Na (1).

2) l'absence de rachitisme lorsque le sel métallique rachitigène est administré sous forme de phosphates.

La rachitisme est donc dû à un déséquilibre P/métal, mais le déséquilibre peut n'être pas seulement minéral.

C) *Rôle du déséquilibre minéral-organique*

1) *Un déséquilibre calcium-graisses neutres* peut-être facteur de rachitisme (KELLER, KLINKE).

(1) C'est moins le P que l'ion (PO_4)— qui dans un composé phosphoré exerce une action curatrice : le phosphure de zinc, l'hypophosphite de Na sont dénués de propriétés curatives (LECOQ et VILLUIS).

La présence de la chaîne glycérique augmente l'activité du P : le glycérophosphate de Na est plus actif que le phosphate.

Seuls les phosphates ou glycérophosphates de Na sont antirachitiques.

Le dédoublement digestif des glycérides neutres opéré par la lipase pancréatique libère ces acides gras, lesquels donnent naissance dans l'intestin à des savons de calcium insolubles et de ce fait non résorbables ; par contre une certaine quantité de phosphates est résorbée, n'ayant pas à se combiner au calcium déjà entré en réaction. Il existe donc une valeur optima du rapport entre un glycéride donné et la teneur en calcium du régime.

2) *Un déséquilibre entre l'iode, d'origine exogène ou endogène, et les acides gras non saturés* de la ration, a été envisagé par CHILDESTER et ALWORTH, dans le déterminisme du rachitisme. Cette conception est basée sur les faits suivants :

a) le pouvoir rachitigène des acides gras non saturés des différentes céréales mis en évidence par quelques auteurs, surtout MELLANBY (fait sur lequel nous reviendrons).

b) le pouvoir rachitigène (que nous verrons discutable) de l'hyperplasie parathyroïdienne, thyroïdienne et de l'injection d'extrait anté-hypophysaire, toutes ces glandes étant riches en iode. Ce fait est bien connu pour la thyroïde ; il a été mis en évidence par GLEY pour la parathyroïde, et par CHILDESTER et ALWORTH pour l'anté-hypophyse.

c) l'efficacité de la thérapeutique iodée dans une maladie des poules voisines du rachitisme (*the leg weakness*) (1).

Pour ces auteurs, un déséquilibre entre l'iode et les graisses non saturées serait susceptible de déterminer une maladie osseuse généralisée, qu'ils assimilent au rachitisme : l'abondance relative des graisses non saturées de la ration, non équilibrées par l'iode, nécessiterait un apport d'iode d'origine thyroïdienne, d'où hyperplasie thyroïdienne et rachitisme. L'efficacité thérapeutique des U. V. serait due à la libération d'iode d'origine thyroïdienne (LIEBEN et CROS).

Les bases de cette théorie apparaissent éminemment fragiles et si nous lui avons donné ce développement c'est parce qu'elles

(1) Littéralement : faiblesse de patte.

fournissent un nouvel exemple de déséquilibre éventuel entre substances minérales et substances organiques dans le déterminisme de lésions osseuses.

D) Rôle du déséquilibre minéral — vitamine D

Le rôle des divers déséquilibres du régime et celui de la carence en vitamine D, qu'il s'agisse de la vitamine D₂, artificielle, dérivée de l'ergostérol, ou de la vitamine D₃, naturelle, dérivée du 7 déhydro-cholestérol, dans la production de lésions osseuses ne sauraient être dissociés. Le besoin en vitamine D est lié à la nature du régime : c'est ainsi que chez le rat une alimentation cesse d'être rachitigène si le régime est rééquilibré ou si la vitamine D lui est associée. L'administration de vitamine D fait cesser l'hypophosphatémie des rachiques. Dès lors l'hypothèse la plus séduisante (Kay et Guyatt) est que la vitamine D prévient ou guérit le rachitisme en permettant l'absorption intestinale des phosphates ; les expériences de BRULL pour le P, de NICOLAYSEN pour le Ca, la confirment.

Dans cette conception, la vitamine D joue un rôle essentiel dans le métabolisme phospho-calcique, mais seulement un rôle indirect dans le processus de calcification.

Néanmoins, le besoin spécifique en vitamine D de l'enfant, alors même que l'apport phospho-calcique est suffisant, incline à faire jouer à la vitamine un rôle local sur l'aptitude du tissu osseux néoformé à fixer des sels lors de la croissance (TAYLOR, WELD et SYKES).

E) Rôle du facteur quantitatif dans l'action du déséquilibre

L'inanition, la diète hydrique arrêtent net l'évolution des lésions rachitiques (MELLANBY, Mc CALLUM, SHIPLEY et PARK) l'arrêt du développement osseux jouant un rôle essentiel. Néanmoins, on peut observer des rachitismes hypotrophiques, les rachitismes graves du béryllium, du strontium en sont des exemples.

La suralimentation favorise le développement du rachitisme : les études cliniques le démontreront.

II. — ROLE DE L'ACIDOSE

Le rôle de l'acidose, qu'elle soit ou non d'origine rénale, dans le déterminisme des ostéoses toxiques métalliques a été surtout défendu par MACH et RUTISHAUSER.

L'origine de cette théorie se trouve dans les faits suivants.

On observe des *troubles du métabolisme minéral au cours des néphrites chroniques*, hypocalcémie (signalée pour la 1^{re} fois par ZONDECK en 1918) associée à l'augmentation du P inorganique et à l'acidose (comme le montrèrent MARRIOTT et HOESLER).

Il existe des *manifestations osseuses au cours des néphrites humaines*.

a) Les unes sont connues de longue date, ce sont les manifestations osseuses du rachitisme rénal de l'enfance ; les observations en sont nombreuses depuis 1872, date où GOODHART rapporta pour la première fois une observation de néphrite chronique interstitielle avec diminution du développement physique et déformations osseuses à type rachitique.

b) Par contrê, les observations d'ostéose d'origine rénale chez l'adulte sont très rares : RUTISHAUSER apporte à la connaissance de ces faits une importante contribution en publiant 5 observations anatomo-cliniques d' « ostéo-dystrophies rénales ».

c) Les *lésions osseuses au cours des néphrites expérimentales et par acidose* sont, elles aussi, de connaissance récente.

La *tendance à l'acidose au cours des ostéoses causées par l'acide chlorhydrique*, le glucose, le plomb est également constante pour KATASE. Elle est caractérisée par la diminution certaine de la réserve alcaline, un abaissement discutable du pH.

Chez les lapins intoxiqués par le platine ou l'uranium, RUTISHAUSER et QUELOZ constatent une néphrite et des modifications

osseuses. Pour éliminer toute cause d'erreur due à l'action directe toxique sur le squelette, RUTISHAUSER reproduit les mêmes lésions rénales et les mêmes lésions osseuses par la seule introduction de fils de verre dans les deux reins.

Cette acidose, qu'elle soit ou non d'origine rénale, expliquerait dans tous les cas la décalcification du squelette. Sous l'influence de l'acidose, le calcium ionisé augmente. Ce calcium ionisé en excès est éliminé par voie digestive et rénale ; ZONDECKA, en effet, montré que le rein malade laisse passer le Ca à sa concentration normale. Cette acidose avec déperdition calcique provoque un appel aux sels tampons emmagasinés dans le squelette (par l'intermédiaire ou non des parathyroïdes).

A cette conception on peut objecter que l'acidose n'entraîne nullement d'une manière constante des altérations osseuses, qu'elle n'est constante ni au cours du rachitisme commun (1), ni au cours du rachitisme rénal. L'acidose serait-elle constante au cours de ces ostéoses que son rôle devrait être encore discuté ; constitue-t-elle le « primum movens » de l'ostéose, ou n'est-elle qu'un phénomène contingent en rapport avec les troubles du métabolisme ? Ceux-ci peuvent, en effet, être causés par la mobilisation phosphatique consécutive au déséquilibre entre le phosphore et l'élément minéral, agent apparent de la maladie.

III. — RÔLE DES GLANDES ENDOCRINES

A) *Rôle des parathyroïdes*

Depuis ERDHEIM, l'hyperplasie parathyroïdienne a été retrouvée fréquemment, sinon constamment, dans les ostéomalacies et les rachitismes expérimentaux.

Cette « hyperplasie parathyroïdienne de travail » ne constitue pas la cause de l'ostéose ; elle est d'origine réactionnelle et dis-

(1) Signalons toutefois que l'acidose serait constante au cours du rachitisme de la première enfance, selon BLUM, DELAVILLE et CAULAERT.

paraît lorsqu'on traite le déséquilibre phospho-calcique : telle est l'opinion la plus répandue.

Pour d'autres auteurs, les parathyroïdes interviennent dans le déterminisme de l'ostéose. RUTISHAUSER détermine une ostéite fibreuse exogène chez le rat parathyréoprivé, à l'aide du plomb ; mais les lésions sont moins marquées que chez le rat non parathyréoprivé ayant subi les mêmes injections de sels de Pb. Les parathyroïdes auraient ainsi un rôle antitoxique, fait en accord avec les expériences de HUNTER qui, par l'injection de parathormone, augmente l'élimination du plomb. De plus le plomb, et éventuellement d'autres métaux, peuvent avoir une double action :

une action directe sur les glandes parathyroïdes,
une action indirecte, expliquée de la manière suivante :
formation de phosphate de Pb au niveau de l'os,
libération de Ca qui détermine une hyperplasie parathyroïdienne.

Il y a plus : OBERLING et GUÉRIN, reprenant l'étude des hyperplasies parathyroïdiennes par carence minérale chez la poule, observent que l'hyperplasie rompant la capsule devenue trop étroite, peut fort bien être confondue, à l'examen histologique avec un adénome.

Ainsi, pourrait-on considérer peut-être qu'il n'y a pas de différence fondamentale entre l'ostéose parathyroïdienne et les ostéoses par déséquilibre minéral.

B) Rôle des autres glandes endocrines

Le rôle de l'hypophyse a été invoqué dans l'ostéose de la cachexie fluorique et dans l'ostéose du thallium. Cette hypothèse est en désaccord avec l'absence d'action sur la calcification osseuse admise par CORYN.

Le rôle de l'hyperplasie thyroïdienne a été invoqué par certains auteurs dans l'ostéomalacie-rachitisme.

L'intervention de la *rate* est admise par REMOND, SOULA et CAUQUIL.

L'insuline aurait une action protectrice (AUBERTIN et MOLLARET).

IV. — PERTURBATION DE L'ENRICHISSEMENT DES HUMEURS EN IONS PHOSPHATIQUES

Le ravitaillement des os en ions phosphatiques peut être diminué par un défaut d'hydrolyse phosphatasique des esters d'origine sanguine.

Or, si la phosphatase sérique dans les intoxications métalliques, loin d'être augmentée comme dans les ostéoses endocriniennes, a été trouvée fortement abaissée par RUTSHAUSER et BIANCHI, la phosphatase osseuse est, soit inchangée (ostéose du béryllium, du strontium : SOBEL, GOLDFARB et KRAMER) soit même augmentée (rachitiques ; os d'animaux présentant une déminéralisation : ROCHE).

S'il est des cas où l'insuffisance du mécanisme phosphatasique explique l'apparition de lésions osseuses, c'est peut-être à un abaissement du taux sanguin des esters phosphoriques que celle-ci doit être attribuée. Mais le sérum est si pauvre en ces corps que la démonstration d'un pareil phénomène n'a pas encore pu être apportée (ROBISON et MARTLAND).

V. — TROUBLES DANS LE DÉPOT PHOSPHOCALCIQUE ROLE D'UN FACTEUR LOCAL

L'existence d'un facteur local déterminant la localisation et conditionnant l'extension de la calcification des os est admise depuis longtemps par de nombreux histologistes. Ce facteur local est distinct de la phosphatase osseuse (SOBEL, COHEN et KRAMER).

La possibilité de perturbations de ce facteur local a été envisagée par HESS, mais la démonstration en a été fournie récemment par SOBEL, GOLDFARB, COHEN et KRAMER à l'aide d'expériences de calcifications *in vitro*.

Ces auteurs utilisent la technique de SHIPLEY, KRAMER et HOWLAND, qui est la suivante : Des tranches épiphysaires tibiales d'animaux sacrifiés après 21 jours de régime rachitigène au béryllium ou au strontium sont prélevées et placées dans un sérum à 37°, où le produit $\text{Ca} \times \text{P}$ est égal à 60 pour certaines, à 90 pour les autres.

20 heures après, l'os séché est traité par le nitrate d'argent, et examiné au microscope.

Dans ces conditions, si le dépôt calcique est plus grand dans le sérum où $\text{Ca} \times \text{P} = 90$ que dans celui où le produit égale 60, le dépôt calcique est toujours beaucoup plus petit au niveau des os provenant de rats rendus rachitiques par un régime au béryllium ou au strontium, qu'au niveau des os provenant des rats rendus rachitiques par un régime rachitigène classique et bien plus encore qu'au niveau des os des rats témoins.

L'explication de ces faits est purement hypothétique. Il est néanmoins remarquable que seules puissent être retenues les hypothèses qui font intervenir un équilibre entre différents éléments.

1° *Le rôle toxique de l'élément.* (Sr, Be...) sur la cellule osseuse ne peut, en effet, être retenu : comme le font justement remarquer SOBEL et ses collaborateurs, toxicité suppose irréversibilité de l'altération, si toutes les conditions sont égales par ailleurs. Or, il y a restauration graduelle du pouvoir calcifiant des os atteints de rachitisme strontique (groupe 1) contrairement aux os atteints de rachitisme commun (groupe 2) c'est ce que démontre l'accroissement du dépôt calcique du groupe 1 pendant 72 heures alors que dans le groupe 2 le dépôt calcique cesse au bout de 20 heures (1).

Trois hypothèses peuvent être soulevées :

a) Il existe un *équilibre entre les ions* $(Ca)^{++}$ $(PO^4)^{--}$ — et un *facteur calcifiant inconnu*. Lorsque ce dernier baisse les ions $(PO^4)^{--}$ et $(Ca)^{++}$ doivent être augmentés pour que la calcification ne soit pas modifiée.

b) il y a *formation d'une combinaison non ionisée phosphato-strontique* d'où baisse des ions $(PO^4)^{--}$ et diminution de la calcification.

c) Il y a *formation d'une combinaison soluble phosphato-strontocalcique*.

Ainsi, dans la pathogénie des ostéoses toxiques métalliques, le rôle d'un déséquilibre minéral paraît essentiel, favorisé par une avitaminose D dont il accentue les effets et associé à un trouble local.

Le rôle de l'acidose et celui d'une atteinte endocrinienne paraît discutable.

Celui d'une action toxique cellulaire et d'un trouble phosphatasique semble exclu.

Un mécanisme différent intervient dans l'ostéosclérose fluorique.

VI. — OSTÉOSES FLUORIQUES

L'interprétation du mécanisme d'action des fluorures est délicate ; il faut expliquer comment un même élément peut, selon les cas, réaliser une ostéose raréfiante ou une ostéose condensante. *La nature du composé* intervient dans le déterminisme de l'ostéose ; le fluorure de Ca semble réaliser surtout, une ostéosclérose ; le fluorure de Na une ostéomalacie. *La quantité* du toxique intervient également ; et si le fluorure de Na détermine une ostéomalacie lorsqu'il est administré à forte dose, il détermine une ostéosclérose lorsqu'il est administré à petite dose. Il faut tenir compte encore, de l'*équilibre minéral* général de la ration : VELU a montré que chez les animaux d'expérience,

(1) Si les expériences de culture d'ostéoblastes et de fibroblastes de MÉNÉGAUX, ODIETTE et MOYSE démontrent le rôle toxique des métaux, elles font intervenir des quantités de métal infiniment plus grandes que celles des expériences relatées jusqu'ici. Elles s'éloignent par conséquent des conditions que nous envisageons ici.

bien nourris, les lésions dentaires d'origine fluorique sont toujours plus discrètes que chez les animaux des régions phosphatées du Maroc ; ces derniers sont, en effet, sous-alimentés pendant la saison sèche ; les plantes desséchées étant pauvres

F

en P, le déséquilibre — étant facteur de cachexie fluorique.

P

Au contraire, l'iode aurait une action empêchante (CHANELES).

Le mécanisme qui régit l'apparition de l'ostéomalacie fluorique est analogue à celui des ostéoses toxiques métalliques, que nous avons décrit précédemment. Celui de l'ostéosclérose est distinct des précédents, car l'ostéosclérose s'accompagne d'une augmentation du dépôt calcique des os, d'un bilan calcique positif.

Deux mécanismes ont été invoqués : 1) un *apport de Ca exogène directement fixé sur l'os*, 2) un *mécanisme qui fait jouer un rôle essentiel à la phosphatase*.

1° L'augmentation de Ca osseux ne peut être expliqué par une *fixation directe* du fluorure de Ca administré : et les gros grains que révèle l'examen histologique, ne sont pas constitués de fluorure de Ca, comme le croyaient les premiers expérimentateurs. D'autre part, cette théorie ne permet pas d'expliquer l'apparition d'ostéosclérose consécutive à l'administration de fluorure de Na à faible dose.

2° L'hypothèse la plus séduisante est celle d'une stimulation de la *phosphatase* osseuse, dans le cas de l'ostéosclérose, ou d'une inhibition dans l'ostéomalacie, sous l'influence des fluorures. Cette théorie est en accord avec ce qu'on sait de l'influence du fluorure de Na sur la phosphatase *in vitro* et avec les constatations de PHILLIPS (1) qui a mis en évidence chez des génisses une augmentation de la phosphatase plasmatique proportionnelle à la concentration du F. alimentaire. Il est probable que l'équilibre du régime intervient dans la stimulation ou l'inhibition de la phosphatase.

(1) Cité d'après ROHOLM.

CHAPITRE III

LE ROLE DES SUBSTANCES MINERALES EN PATHOLOGIE VETERINAIRE ET HUMAINE

Ostéoses toxiques — Ostéoses par déséquilibre

De nombreux métaux et métalloïdes déterminent expérimentalement des altérations squelettiques.

Ces observations sont susceptibles d'application à la pathologie osseuse vétérinaire et humaine.

1) il est des faits connus :

ce sont les *ostéoses toxiques* dues au *fluor*, au *plomb*.

2) Peut-être existe-t-il des faits plus nombreux et d'une portée générale plus grande où le rôle d'un ou plusieurs éléments peut être invoqué du fait d'un *déséquilibre minéral* que ces éléments provoquent : c'est là un sujet de recherche qui pourrait être la source d'une extension considérable de ces notions et permettrait de considérer sous un jour nouveau la pathologie osseuse.

A. — OSTÉOSES TOXIQUES

I) *Le Fluor*

Les manifestations chroniques de l'intoxication par le fluor et ses composés sont d'étude assez récente. C'est surtout depuis une vingtaine d'années que ces divers troubles, et en particulier

les localisations osseuses, font l'objet de communications, tant des vétérinaires que des médecins.

C'est à l'occasion d'une étude approfondie d'une maladie particulière atteignant le bétail des environs d'une usine d'aluminium que CHRISTIANI, en 1925, reconnaît l'origine véritable de ce qu'il appela la « cachexie fluorique ».

En 1932, MOLLER et GUDJONSON observent chez les ouvriers d'une usine de cryolithe à Copenhague une maladie osseuse particulière qu'ils décrivent sous le nom d'« ostéosclérose ».

SPEDER, peu de temps après, en 1935, met en évidence la fréquence de ces faits en décelant par la radiographie des lésions squelettiques analogues ; il les observe chez des individus atteints d'une dystrophie dentaire d'origine fluorée bien étudiée par VÉLU, le « darmous ». Il la décrit sous le nom d'« ostéopétrose ».

Nous décrirons successivement :

1° les manifestations osseuses de la cachexie fluorique observées surtout chez les herbivores, causées par une intoxication subaiguë.

2° l'ostéopétrose observée surtout chez l'homme, conséquence d'une intoxication véritablement chronique.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut préciser les facteurs qui président à l'apparition de l'une ou l'autre de ces manifestations, l'intensité, la durée de l'intoxication jouant peut-être un rôle.

Etiologie

Il existe essentiellement deux sources d'intoxication chronique :

1) *un facteur industriel*, 2) *un facteur alimentaire*.

1° Le facteur industriel.

Les industries des superphosphates, l'industrie de la cryo-

lithe, l'industrie électro-métallurgique de l'aluminium comportent le dégagement de gaz nocifs, acide fluorhydrique, fluorure de silicium ou de poussières nocives, dans un rayon parfois étendu autour de l'usine.

2° Le facteur alimentaire.

a) l'eau.

Elle constitue une source d'intoxication importante : le dar-mous et l'ostéopétrose sévissent dans toutes les contrées où les eaux contiennent 2 p. 10⁶ de fluorure, c'est-à-dire essentiellement en Amérique du Sud (et en particulier en Argentine) et en Afrique du Nord, dans les régions phosphatées du Maroc (les gisements de phosphate étant riches en fluorure) dans le Sud-Algérien et dans le Sud-Tunisien. Quelques cas ont été observés en Europe, en Espagne et en Italie surtout.

b et c) *les boues fluorées* en suspension dans l'eau, le *fluor des végétaux*, dont une partie séparée par lavage n'existe qu'à l'état de poussière à la surface, constituent également des sources d'intoxication.

Cachexie fluorique.

Elle est observée surtout chez les herbivores.

Le tableau clinique diffère de l'ostéomalacie avec laquelle il présente cependant une analogie : la prédisposition aux fractures. Les troubles de la statique et de la démarche prédominent, et donnent à l'animal une démarche raide et pénible ; on observe fréquemment des entorses, et de vraies fractures spontanées. Parallèlement à ces troubles, un amaigrissement s'installe, qui conduit progressivement l'animal à la cachexie, si celui-ci n'est pas rapidement transporté dans une autre région.

L'expérimentation a montré qu'il s'agissait bien d'un trouble toxique d'origine alimentaire, et que le toxique était retenu dans l'organisme, surtout dans le tissu osseux.

Ostéopétrose.

L'ostéopétrose s'oppose par bien des points à la cachexie fluorique. Elle est surtout fréquente chez *l'homme*, alors que la cachexie fluorique se voit surtout chez l'animal.

Contrairement à la cachexie fluorique qui s'observe chez des animaux de tout âge, l'ostéopétrose est l'apanage de *l'adulte*. Elle n'a jamais été observée chez l'enfant ; de ce fait, on peut rapprocher la rareté du rachitisme chez les enfants atteints de « darmous ». Peut-être faut-il voir là l'action inhibitrice d'une intoxication fluorée latente du tissu osseux, la preuve de l'intoxication étant fournie par les lésions dentaires.

La *symptomatologie osseuse est prépondérante* dans l'ostéopétrose, elle n'est qu'un des éléments du tableau clinique dans la cachexie fluorique.

L'*hypercalcification* caractérise l'ostéopétrose, la décalcification, la cachexie fluorique.

C'est ce type de lésion osseuse, qui n'a jusqu'à présent été retrouvé dans aucune autre ostéose toxique, qui confère un intérêt particulier à la maladie.

Etude clinique

Les *signes révélateurs* sont des plus discrets et des plus inconstants : fracture spontanée (SPEDER), plus rarement douleurs de type rhumatismal ou limitation des mouvements de la nuque (ROHOLM).

En fait, c'est l'examen radiologique systématique qui fournit la preuve de la maladie. Celui-ci est pratiqué chez les ouvriers susceptibles d'être intoxiqués, ou chez les adultes porteurs de lésions dentaires particulières caractérisant le « darmous ».

L'examen clinique est, en effet, toujours négatif, il n'y a pas de modification épiphysaire : tout au plus l'élargissement de l'extrémité inférieure du cubitus, l'hypertrophie de la tête du péroné, peuvent-ils être notés.

L'examen radiologique.

Il révèle des modifications de forme, de structure et d'opacité des os. Les lésions sont habituellement symétriques, respectant les articulations.

Leurs caractères généraux sont les suivants :

1° un épaissement, puis une disparition des travées osseuses qui se fondent en une masse marmoréenne.

2° des appositions osseuses centrifuges et centripètes d'origine corticale, épaississant les os et réduisant le calibre des canaux médullaires et des cavités naturelles du squelette, telles que les sinus.

3° des proliférations osseuses centrifuges, d'origine périostique et tendineuse.

4° il est plus rare de noter l'apparition des zones très limitées de raréfaction au niveau du crâne.

Tous les os peuvent être touchés ; le rachis est peut-être le plus précocement atteint. Le crâne est fréquemment lésé, et l'aspect floconneux de la table externe de la voûte peut lui conférer un aspect pagétoïde. Les os des membres sont peut-être les derniers atteints, l'humérus étant l'os le plus précocement touché, les os des extrémités restant généralement normaux.

Anatomie pathologique

Anatomie macroscopique.

Les os qui pèsent jusqu'à trois fois leur poids normal ont un aspect blanchâtre et crayeux, une surface raboteuse. On trouve d'importants dépôts périostiques, et les ligaments vertébraux et costaux sont calcifiés.

A la coupe, on constate l'augmentation d'épaisseur du tissu compact, et le rétrécissement de la cavité médullaire.

Anatomie microscopique.

L'architecture du tissu osseux est modifiée ; les limites des systèmes lamellaires sous-périostiques et péri-médullaires sont irrégulières. On trouve des dépôts calcaires :

— soit en zones concentriques autour des canaux de Havers ou des ostéoblastes,

— soit sous formes de grains irréguliers répartis dans le tissu osseux.

Pathogénie

La pathogénie de l'ostéopétrose reste obscure ; les individus et les diverses espèces à différents âges n'ont pas la même propension à faire une ostéopétrose pour une même dose de toxique par rapport à leur poids. D'autre part, la teneur en Ca ou en P du régime alimentaire a une très grande importance, et conditionne vraisemblablement les diverses modalités des réactions squelettiques, ostéopétrose ou raréfaction osseuse selon les cas.

L'interprétation antérieure des faits expérimentaux nous dispense d'insister sur ce point.

II. — LES OSTÉOSES DUES AU PLOMB

Elles semblent l'apanage de l'enfant. Quelques cas ont été observés chez l'adulte (en particulier par RUTISHAUSER) mais ils n'avaient aucune traduction clinique ou radiologique ; leur diagnostic fut purement anatomique.

Il n'en est pas de même des formes de l'enfant. Elles peuvent revêtir deux aspects : L'une a une traduction clinique, l'autre, une traduction purement radiologique.

a) La première, le *nanisme rénal* lié à une *néphrite acquise saturnine* n'a été observée qu'au Queensland, par CROLE et NYE. Elle est caractérisée par une néphrite azotémique et hypertensive (ce dernier caractère la distingue des formes habituelles de nanisme rénal où la tension artérielle n'est pas modifiée), asso-

ciée à un retard de développement et à des déformations osseuses, surtout dans les régions juxta-épiphysaires, à type de *genu valgum* le plus souvent ; plus rarement, une déformation du tibia en lame de sabre, une incurvation des avant-bras, et des anomalies radiologiques en tous points comparables à celles du rachitisme.

Anémie, polynévrite, hypertension, confèrent à cette variété une place tout à fait à part dans le cadre du rachitisme rénal dont elle partage le pronostic fatal : la mort étant la conséquence de l'insuffisance rénale progressive.

L'intoxication est due à l'absorption par les enfants de cette province australienne, d'eau de pluie souillée par les peintures, à base de céruse, qui revêtent certaines habitations.

b) D'une plus grande fréquence, peut-être, sont les cas à TRA-
DUCTION OSSEUSE PUREMENT RADIOLOGIQUE, observés en Amérique et au Japon, chez des enfants (de 1 à 2 ans le plus souvent). Ils furent observés pour la première fois par E.-C. Vogt.

Le plomb de la peinture de certains jouets, absorbé par succion ; plus rarement, le plomb des conduites d'eau ou le plomb contenu dans certaines poudres de riz constituent les différentes causes de l'intoxication.

Des troubles variés digestifs, généraux, ou nerveux peuvent être révélateurs : dans tous ces cas, lorsque manque la notion d'intoxication, lorsque manquent les hématies à granulations basophiles, le médecin trouve dans la radiographie un test précieux, et d'une mise en œuvre beaucoup plus aisée que la recherche du plomb dans les urines. La radiographie révèle :

une bande dense aux épiphyses fertiles, surtout des os longs, et des extrémités antérieures des côtes.

1° cette bande est d'autant plus large que l'intoxication dure depuis plus longtemps.

2° elle est d'autant plus dense que l'enfant est plus jeune.

3° lorsque la source de l'intoxication est supprimée, ce pen-

dant que les extrémités s'allongent, les bandes deviennent larges et moins denses.

Ces faits s'expliquent par la présence de Pb au niveau de cette bande opaque aux rayons, comme l'ont révélé les dosages chimiques : il faut moins de Pb dans les os d'un nourrisson que dans ceux d'un enfant plus grand, parce que le plomb qui n'est pas très opaque aux rayons, est distribué sur une petite surface.

Comme le dépôt suit la ligne de croissance, la largeur des bandes peut donner une idée de la durée de l'absorption. Au fur et à mesure de l'allongement des extrémités et de l'élimination du toxique, ces bandes deviennent plus larges et moins denses.

Cette image très particulière n'est cependant pas pathognomonique. Une ligne étroite et de densité suffisante pour être confondue avec celle du Pb peut s'observer dans les rachitismes traités. Elle a été observée aussi dans l'intoxication par :

— *le phosphore* (FLEMISTER) ingéré à petites doses,

— *le bismuth* (dans un cas de C. VOGT où il s'agissait d'un enfant hérédosyphilitique traité par injections I. M.) ce qui demande confirmation,

— *le strontium*, mais on n'en connaît pas de cas chez l'homme.

Signalons que les clichés de l'abdomen peuvent révéler des taches très denses mêlées au contenu intestinal, dues au Pb ingéré (nous avons observé des faits analogues avec le strontium).

Il existe d'autres ostéoses toxiques :

certaines n'ont qu'un intérêt historique : telles sont les nécroses des maxillaires observées au cours du phosphorisme.

d'autres, au contraire, restent peut-être à découvrir et devant toute maladie osseuse qui ne fait pas sa preuve, peut-être serait-il bon de soulever l'hypothèse de son origine éventuellement toxique.

B. — OSTÉOSES PAR DÉSÉQUILIBRE

Un déséquilibre alimentaire ou d'assimilation joue un rôle capital dans le déterminisme du rachitisme et de l'ostéomalacie ; son rôle dans l'ostéose parathyroïdienne, la mieux connue des ostéoses endocriniennes, est par contre beaucoup plus discutable.

C'est parce que manque à l'origine un déséquilibre alimentaire ou d'assimilation — tout au moins dans l'état actuel de nos connaissances — que nous n'étudierons pas d'autres maladies décalcifiantes du squelette, maladie de PAGET, ostéoporose sénile, ostéoporose post-traumatique (LERICHE, ROCHE) ostéodystrophie rénale (MACH et RUTISHAUSER).

Chez le sujet jeune, le déséquilibre provoque des troubles de la croissance osseuse et une ostéoporose, celle-ci est l'unique résultat du déséquilibre chez l'adulte. Dans le premier cas se produit un rachitisme dont le tableau clinique est bien connu ; dans le second une ostéomalacie dont le tableau clinique méritera d'être précisé.

I. — RACHITISME

1° RÔLE DE L'AVITAMINOSE D.

L'étiologie et la pathogénie du rachitisme ont été l'objet, dans ces vingt dernières années, de découvertes fondamentales, mais qui, de ce fait même, ont conduit à simplifier souvent le déterminisme causal de la maladie : le rôle de l'avitaminose D, de la carence solaire, s'ils sont indiscutables, ne sont cependant pas les facteurs uniques du rachitisme infantile. Et dès les premières découvertes américaines, MARFAN s'élevait contre l'assimilation par trop étroite du rachitisme expérimental et du rachitisme humain.

Une avitaminose D ne suffit pas à expliquer le rachitisme. HESS et WEINSTOCK ont montré que le lait de vache, plus pauvre en vitamine D que le lait de femme, est néanmoins doué de propriétés anti-rachitigènes plus grandes pour le rat.

2° RÔLE DU DÉSÉQUILIBRE PHOSPHO-CALCIQUE.

L'excès ou le défaut d'un de ces deux éléments, Ca ou P, constitue expérimentalement une cause essentielle du rachitisme. L'application de ces notions à la pathologie humaine s'avère, à la vérité délicate. L'origine de ce déséquilibre peut être exogène ou endogène.

A) *Origine exogène : alimentaire.*

Le besoin quotidien moyen en calcium est de 0 gr. 02 par kilogramme chez le nourrisson, 0 gr. 6 - 0 gr. 8 par sujet chez l'adulte ; en phosphore il est de 0 gr. 015 par kg. chez le nourrisson, de 0 gr. 4 - 0 gr. 6 par sujet chez l'adulte.

Le rachitisme est essentiellement la dystrophie du lait de vache, et depuis longtemps, J.-L. PETIT avait montré que la « privation du sein » constituait la cause essentielle du rachitisme. Quels sont donc les facteurs rachitigènes du lait de vache ?

Le rapport $\frac{\text{Ca}}{\text{P}^2}$ du lait de vache est de $\frac{1.974}{1.519}$, le rapport $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ est de 1,32, alors que le lait de femme a respectivement pour rapport $\frac{0,342}{1,599}$ et 1,2. Le lait le plus riche en Ca est le plus rachitigène ; mais si le Ca est un facteur d'aggravation du rachitisme (Ca décalcificateur de MOURIQUAND) il y a aussi accroissement de P. Aussi, peut-on se demander si le P du lait de femme est mieux assimilable de par l'état physique dans lequel il se trouve, ou bien si l'acidité intestinale causée par le lait de femme est plus favorable à l'action du Ca.

La répétition quotidienne du même régime favorise l'accroissement de la dystrophie ainsi que la *suralimentation* (« suralimentation déséquilibrée de MOURIQUAND »). Le déséquilibre permanent et non compensé a, en effet, une influence d'autant plus grande que la masse même de la ration est plus grande, puisque

ce qui importe c'est la valeur de la fraction insatisfaite du constituant en excès.

B) Origine endogène : déséquilibre d'assimilation.

Un défaut d'utilisation du P ou du Ca et partant du P et du Ca, puisque ces deux éléments se trouvent liés dans l'os et que leur métabolisme intermédiaire est en partie conjuguée, peut être secondaire à des troubles digestifs dont on sait la fréquence chez ces enfants ; il peut être dû aussi au type de l'aliment ingéré. C'est ainsi que KRAMER, LATZKE et SHAW montrent que si le lait constitue une bonne source de Ca et de P, l'assimilation de ces éléments varie avec la nature du lait ingéré. L'étude des bilans calciques et phosphoriques en témoignent : on peut en donner un exemple : les enfants retiennent plus de Ca quand ils sont nourris de lait frais que quand ils sont nourris de lait sec.

3° FACTEURS RACHITIGÈNES ALIMENTAIRES.

Les céréales sont douées de propriétés rachitigènes qui ne sont pas proportionnelles à leur manque de Ca et de P. (MEL-LANBY). L'avoine est la farine la plus rachitigène ; la farine blanche est la moins rachitigène ; maïs, orge, seigle ont des propriétés intermédiaires. Certains de ces facteurs rachitigènes ont été isolés. Ce sont : l'acide inosite hexaphosphorique (BRUCE et CALLOW) (1), les acides gras libres de l'avoine (OTTAR RYGH). Dans quelle mesure ces faits sont-ils valables en pathologie humaine, c'est ce qu'il faudrait préciser.

4° DÉSÉQUILIBRES COMPLEXES.

Les différents éléments constitutifs du lait de femme, du fait de leur parfait équilibre entre eux, et de leur adaptation à l'é-

(1) Le phosphore de la phytine ne serait pas assimilable ; cette conclusion est contestée par PALMER et MOTHAM dans un article récent : pour ces auteurs l'administration de phytine non seulement n'accroît pas le rachitisme mais le diminue.

quilibre nutritif du nourrisson, favorisent l'assimilation calcique, et s'opposent à la dystrophie rachitique. Il n'en est certainement pas de même du lait de vache.

Si l'on veut bien se souvenir du grand nombre d'antagonismes et de déséquilibres qui ont été observés entre les différentes vitamines et les différentes hormones, entre certaines vitamines et certaines substances organiques (telle que le déséquilibre vitamine B₁ glucides), il paraît probable que les quelques déséquilibres minéraux-organiques incriminés à l'origine du rachitisme, ne sont pas les seuls en cause.

Ainsi, malgré les découvertes modernes dont les conséquences thérapeutiques ont été considérables, la pathogénie du rachitisme n'est pas complètement élucidée.

La conception de MOURIQUAND apparaît séduisante, qui considère que le déséquilibre alimentaire quantitatif par suralimentation déséquilibrée, qualitatif par avitaminose D et déséquilibre phospho-calcique, créent le terrain déséquilibré, la dystrophie inapparente : celle-ci est révélée par la croissance active, l'absence de lumière solaire, ou bien une infection, un facteur alimentaire qui acquiert une toxicité qui lui manquait lorsque le régime était équilibré.

La conception de MARFAN est totalement différente : le déséquilibre minéral serait un effet et non une cause de la maladie : « dans les états de carence, il n'y a pas à considérer seulement les effets directs du défaut de ce principe (1), mais aussi les troubles complexes de la nutrition qui lui succèdent. Priver un animal de phosphore, c'est sans doute lui enlever un élément de sa structure, mais c'est aussi altérer profondément ses échanges. Cette altération aboutit à la mise en liberté de produits nocifs, c'est-à-dire une auto-intoxication. Or nous savons que toutes les intoxications survenant dans les premiers temps de la vie, à

(1) Le phosphore.

la phase suractive de l'ossification, peuvent déterminer le rachitisme ».

Peut-être, peut-on faire la synthèse de conceptions en apparence si différentes ; si on se souvient qu'expérimentalement, le déséquilibre alimentaire n'est qu'un des facteurs du rachitisme. L'existence d'un facteur local, d'une « perte du pouvoir calcifiant » paraît également démontrée ; le rachitisme peut donc être considéré comme une perturbation du métabolisme phospho-calcique du sujet jeune, la cause en étant, soit un déséquilibre alimentaire plus ou moins complexe dont nous ne faisons qu'entrevoir certains éléments, soit une perturbation du facteur local, conséquence d'agressions toxiques ou infectieuses diverses.

II) OSTÉOMALACIE

1. ETIOLOGIE.

Si nous excluons de notre étude l'ostéomalacie puerpérale extrêmement rare, et qui d'ailleurs requiert, dans son étiologie, à peu près les mêmes facteurs, nous pouvons considérer que la cause essentielle de l'ostéomalacie est un déséquilibre alimentaire associé éventuellement à la carence solaire.

On peut l'observer chez des individus dont l'alimentation quantitativement suffisante, présente une uniformité qui constitue la source d'un déséquilibre progressivement aggravé. Telles sont les ostéomalacies observées dans certaines professions : boulangers, bouchers ; l'alimentation uniforme de ces sujets constitue une des causes de la maladie.

Il n'en reste pas moins que dans la plupart des cas, au déséquilibre alimentaire, dont les facteurs multiples ne sont pas encore précisés, une sous-alimentation associe ses effets : c'est un fait remarquable que dans ces deux affections voisines, rachitisme de l'enfance, ostéomalacie de l'adulte, au déséquilibre alimentaire s'associe généralement une suralimentation dans le premier cas, une sous-alimentation dans le second.

Cette sous-alimentation peut être globale : telles sont les ostéo-

maladies de famine autrefois observées en Asie et en Europe centrale.

Mais à côté de la grande ostéomalacie, rare de nos jours, on peut observer des formes frustes. Celles-ci sont dues à une sous-alimentation liée parfois à des facteurs économiques, parfois à des facteurs pathologiques (anorexie mentale, entérocolite chronique) ; dans certains cas, la sous-alimentation est due à des précautions hygiéno-diététiques mal comprises : telle cette malade hypertendue qui avait subi des purgations répétées et s'était astreinte pendant 4 ans à un régime extrêmement sévère, privé de protides et de lipides d'origine animale, globalement restreint et parfaitement déséquilibré (obs. de WEISSENBACH et LIÈVRE).

2. ETUDE CLINIQUE.

Les formes frustes de l'ostéomalacie, telles qu'on les observe actuellement, réalisent un tableau assez univoque. Nous décrivons l'aspect clinique qu'elles revêtent, tel qu'il ressort des observations publiées à la Soc. Méd. des Hôp. de Paris : c'est celui d'une ostéoporose vertébrale douloureuse.

Clinique.

Les manifestations fonctionnelles sont des douleurs rachidiennes dorsales progressives, peu intenses habituellement, spontanées et provoquées, atténuées par le décubitus dorsal, continues avec recrudescences paroxystiques, le plus souvent sans irradiations.

L'examen révèle une raideur sans ankylose vertébrale, parfois une cyphose légère à grand rayon ; le palper est douloureux.

Radiographie.

1°) Constamment, il y a décalcification : cette ostéoporose ne doit pas être confondue avec l'aspect que revêt une radiographie floue ou mauvaise : l'opacité du psoas, les minces lignes sombres que dessinent les contours osseux en témoignent.

Cette décalcification est diffuse, homogène, ce qui l'oppose à celle de l'ostéoporose parathyroïdienne.

2°) Les déformations sont inconstantes : vertèbres biconcaves à bords parfois ondulés, angle antérieur avançant en petit promontoire (aspect qu'il ne faut pas confondre avec un ostéophyte), disques normaux ou biconvexes comme s'ils refoulaient les faces des vertèbres adjacentes.

3°) Les calcifications ligamentaires sont rares ; de profil : on note une tache sombre à l'extrémité antérieure du disque intervertébral ;

de face : on constate une ligne sombre verticale réunissant les apophyses épineuses, cotoyant le flanc des vertèbres.

La calcémie est, mais inconstamment, abaissée. (Cliniquement, on peut parfois déceler des symptômes de tétanie).

L'évolution — sous l'influence du traitement dont la base est la vitamine D, associée à un régime équilibré — se fait lentement vers la guérison. On peut d'ailleurs améliorer des décalcifications de toute nature et de toute origine par le traitement recalifiant : l'influence du traitement n'a aucune signification diagnostique.

L'ostéomalacie doit être considérée comme une décalcification du squelette en rapport avec un simple défaut du calcium, sans remaniement fibreux, sans processus inflammatoire ou néoplasique et dépend d'un appauvrissement général de l'organisme en calcium.

Diagnostic.

Elle présente une place à part dans le cadre des affections vertébrales et doit être distinguée d'une épiphysite vertébrale, d'une spondylite tuberculeuse, d'une ostéophytose vertébrale discrète, d'un cancer vertébral.

III) OSTÉOSES PARATHYROIDIENNES

L'ostéose parathyroïdienne est due à un adénome unique ou

multiple, dont la cause première est inconnue. Peut-être est-elle due à une hypocalcémie primitive par carence calcique, vitaminique ou par déséquilibre alimentaire. Cette hypocalcémie provoque régulièrement (dans certaines espèces animales tout au moins), des hyperplasies parathyroïdiennes diffuses. Celles-ci interviennent certainement pour libérer les réserves osseuses et contribuer à l'ostéoporose. Un double problème se pose alors :

1° une réaction de défense de type hyperplasique peut-elle dépasser son but, et réaliser un adénome ? Cette hypothèse, émise par LERICHE et JUNG, trouve un argument dans les expériences d'OBERLING et GUERIN, déjà mentionnées.

2° le processus une fois déclenché, peut-il échapper dans certains cas au contrôle calcémique, provoquer l'hypercalcémie, conduire à la destruction du squelette et réaliser l'ostéose parathyroïdienne alors même qu'ont cessé les conditions originelles de carence ? Ce n'est là qu'une hypothèse.

A la vérité, l'existence même d'un déséquilibre ou d'une carence n'est pas encore solidement établi. L'inégale répartition géographique des cas d'ostéose para-thyroïdienne fait envisager par WILDER et HOWELL un trouble dans l'apport en ultra-violet, mais l'ostéose para-thyroïdienne est une maladie trop rare pour permettre des considérations statistiques.

CONCLUSIONS

1°) Le rôle des éléments minéraux en physiologie osseuse, les étapes de la calcification, éclairent le mécanisme des ostéoses toxiques expérimentales.

Dans leur production, le rôle d'un déséquilibre minéral paraît essentiel, favorisé par une avitaminose D dont il accentue les effets, et associé à un trouble local. Le rôle de l'acidose et d'une atteinte endocrinienne paraît discutable ; celui d'une action toxique cellulaire et d'un trouble phosphatasique semblent exclus.

2°) L'étude des ostéoses toxiques expérimentales (dues surtout au Strontium, Magnésium, Béryllium, Fer, Aluminium, Thallium, a permis de montrer l'importance dans la genèse de celles-ci du déséquilibre minéral P/Ca, P/alcalino-terreux, P/métal en général.

D'autres déséquilibres peuvent être en cause ; les uns sont connus : déséquilibre Ca/glycérides neutres, déséquilibre minéral/vitamine D ; certains sont hypothétiques : déséquilibre Iode/acides gras non saturés ; beaucoup sont inconnus.

3°) En pathologie humaine, les intoxications à localisation osseuse sont peu connues et n'ont pas été encore observées en France (réserve faite de la nécrose phosphorée). Les unes sont pourtant fréquentes en Afrique du Nord : telle l'ostéose fluorique, remarquable par les phénomènes de condensation osseuse qu'elle produit chez l'homme. D'autres n'ont été observées qu'en Amérique et au Japon : ostéoses dues au Plomb, qui mériteront d'être recherchées systématiquement chez tout enfant suspect d'une intoxication par ce métal. Certaines enfin restent probablement à découvrir : devant toute ostéose qui ne fait pas sa preuve, peut-être sera-t-il bon d'envisager son origine toxique éventuelle.

4°) Un déséquilibre minéral, et souvent une suralimentation constituent la cause du rachitisme infantile : la nature du déséquilibre et son mode d'action sont de mieux en mieux précisés.

Par contre, un déséquilibre minéral, et habituellement une sous-alimentation, sont à l'origine de l'ostéomalacie, dont les formes frustes ne sont actuellement pas exceptionnelles : la nature du déséquilibre est encore complètement inconnue.

Si le déséquilibre minéral est certainement à l'origine du rachitisme et de l'ostéomalacie, son rôle dans l'ostéose parathyroïdienne reste discutable.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
POLONOVSKI.

Vu : *Le Doyen,*
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

LES SELS MINÉRAUX DE L'OS

LE RÔLE DES ÉLÉMENTS MINÉRAUX DANS LA PHYSIOLOGIE DE L'OS

- ALQUIER, ASSELIN, KOGANE et de SACY. — *Ac. Sc. février* 1930.
- G. GERTRAND. — *Mémoire au V^e Congrès de Ch. Biol.* Bruxelles, 23-25 octobre 1935.
- G. BERTRAND et MACHEBŒUF. — *Bull. S^{oc.} Ch.* 1925, 37. 834. 1926, 39. 942. 1926, 39. 1646.
- BISQARD. — *Arch. Surgery*, 33, 926, déc. 1936.
- BODANSKY. — *J. Biol. chem.* 101. 93-104 juin 1933.
- *Proc. soc. exp. biol. Med.* 28. 760, avril 1931.
- *Pro. soc. exp. biol. Med.* 29. 1293, juin 1932.
- BODANSKY et JAFFE. — *J. Biol. Chem.*, 92, juin 1921.
- BODANSKY et CHANDLER. — *J. Biol. Chem.* 97, juillet 1932.
- BORGHÈSE. — *Ztschr. f. Zellforsch. u. m. An.* 25, p. 622.
- BOGERT et HARTINGS. — *J. of. Biol. Chem.* 94, 1931.
- BROOK et SMITH. — *J. of. Biol. Chem.*, p. 100, 1933 ; p. 104, 1934.
- BURNS et HENDERSON. — *Bioch. J.* 1935.
- Mc CANN. — *J. of. Biol. Chem.*, 54, 1922.
- CORYN. — *Le Scalpel*, 38, 1934.
- DUVOIR, LAYANI et PAUTRAT. — *Bull et Mém. de la Soc. Méd. H. P.* 1935.
- ELVEJHEM. — *J. Bioch. Chem.* p. 103, 1933.
- FELL et ROBISON. — *Bioch. J.* N° 23, 1929.
- FREUDENBERG. — *Klin. Wochenschr.* 1935, p. 1.570.
- GARCIA. — *Th. Sc. Nat. Montpellier*, 1935.
- *Th. Pharm. Marseille* 1935.
- HOLT, LA MER et CHOWN. — *J. of. Biol. Chem.* N° 64, pp. 509, 567, 574, 1925.
- HOWLAND, MARIOTT et KRAMER. — *J. of. Biol. Chem.* N° 68, 1926.
- HUGGINS. — *Physiol. Rev.* 17, janv. 1936.
- HUGOUNECQ. — *C. R. Acad. Sciences*, 1900.
- JENNER et KAY. — *Britisch. J. Exp. Path.* 13 février 1932.
- KAPP et SSCHETTY. — *Bioch. Ztschr.* p. 290, 1933.
- KAY. — Août 1929 et février 1932.
- *Brit. J. Exp. Patho. Physiol. Review*, 1932 et *J. Biol. Chem.* N° 89, 1930.
- KLÉMENT. — *Const. sub. osseuse. Zeitschr. Physiol. Chem.* 182-184, 1929.
- LERICHE et POLICARD. — Les problèmes de la physiologie normale et pathol. de l'os. — Notions physiologiques. *Pr. Méd.*, 10 octobre 1928.
- MARTLAND et ROBISON. — *Bioch. Journ.* N° 18, 1934 ; N° 21, 1937 ; N° 23, 1937.
- MAREK, WELLMAN et URBANYI. — *Zeitchr. f. physicochem.* p. 240, 1936.
- MORGULIS. — *J. of. Biol. Chem.* N° 93, 1931.
- PAULI-ET-SAMEC. — *Bioch. Zeitschr.* N° 17, p. 235, 1909.
- PAUTRAT. — *Thèse de Paris (Médecine)*, 1935.
- POLICARD. — Physiologie articulaire. *Presse Médicale*, 17 juin 1925, 12 mars 1930, 31 janvier 1934, 26 janvier 1935.
- POLICARD et ROCHE. — *Ann. Physio. et Physicoch. Biol.* N° 12, 1936.
- RANDOUIN et MICHAUX. — *Soc. Biologie*, p. 100, 1929.
- ROBISON et MARTLAND. — *Bioch. J.* N° 23, 1929, p. 237.
- ROBISON et ROSENHEIM. — *Bioch. Journal*, 1914 t. 28.

- ROBISON et SOAMES. — *Bioch. Journal*, 1923, N° 17 ; 1924, N° 18 ; 1929, N° 23.
A. et J. ROCHE. — *Bull. Soc. ch. biol.* 15 août 1933 ; *C. R. Soc. Ch. Biol.* p. 107, juin 1931.
A. ROCHE et GARCIA. — *Bull. Soc. Biol.* N° 18, 1936.
A. et J. ROCHE et LATREILLE. — *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1931.
A. et J. ROCHE et MARCELET. — *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1938.
H. ROGER. — *Biol. méd.* juil. 1937.
ROSEBERY. HASTINGS et MORRE. — *J. of Biol. Chem.* N° 20, 1931.
SHEAR et KRAMMER. — *J. of biol. Chem.* T. 79 et T. 86.
SNAPPER. — *Ann. de Médecine*, mars 1931.
WELLS. — *Arch. Int. de Médecine*, 1911.

CHAPITRE II

OSTÉOSES TOXIQUES

I. — STRONTIUM

- BENASSI. — *Ch. di Org. di Movimento*. Janvier N° 30, et N° 14, 397-435.
— *Riv. di radiol. e fis. Med. Sup.* N°s 1-2, avril 1930.
CAGNETTO. — *Atti di Congr. Intern. de path.* 2-5 octobre, 1911, Turin.
— *Atti soc. ital. di pathologica sesta reunion Moderna*, 1909.
— *Atti. R. Instituto Veneto Sc.* 19 déc. 1909.
— *Att. del R. Instituti Veneto Sc. T. LXXIX*, part. II, 14 déc. 1919.
LEHNERDT. — *Beit. f. path. anat.* N° 47, p. 215, 1910.
LOESER. — *J. Lab. et Chim. Méd.* 15, 35-41, octobre 1929.
MOURIQUAND. — *C. R. Soc. Biol.* 16 janvier 1931.
PROTTI. — *Clin. di Org. di Movimento*, vol VII, fasc. 5-6, octobre 1923 ;
vol. VIII, fasc. 5, juin 1924. — *Arch. di chir.* Vol. XII, 1925. —
Gioni biol. et medic. sp. Vol. I, fasc. 1^{er}, avril 1925.
ROCHE et MOURGUE. — *C. R. Soc. Biol.* 130, 1.138-38, 1939.
SHIPLEY, PARK, Mc CALLUM, SIMMONDS et KIDNEY. — *Bull. John Hopkins Hosp.* N° 33, p. 216, 1922.
SOBEL, COHEN et KRAMER. — *Bioch. J.* N° 29, pp. 2.640, 2.648, 1935. — *Proced. Soc. Roy. exp.*
STOELZNER. — *Bioch. Ztschr.* N° 12, p. 119, 1908.

II. — MAGNÉSIUM

- COPPI et FRUGONI. — *Arch. di Sc. biol.* 21, 63-75, février 1935.
ELMIC et STEENBOCK. — *J. Biol. Chem.* N° 82, p. 6.111.
EULER et RYBDOM. — *Bioch. Zeitsch.* 1931, p. 241.
HORSTI. — *Monatschr. f. Kindheil.* N° 54, p. 203, 1932.
MOURIQUAND, LEULIER et BOCHE. — *C. R. Soc. Biol.* p. 107, 1931.
ROGOZINSKI. — *Bull. Soc. Ch. Biol.* janvier 1935.
SHELLING et KRAMER. — *J. Biol. Chem.* N° 77.
VILLUIS. — *C. R. Soc. Biol.* 1932. p. 469.
WASHBURN. — *J. Bio. Chem.* N° 99, 1921.

III. — BÉRYLLIUM

- BRANION, GUYATT et KAY. — *J. Biol. Chem.* N° 92, juin 1931.
— *J. Nutrition*, N° 6, p. 313, 1933.
COMAR. — *Thèse de Paris*, 1935.
JACOBSON. — *Arch. of pathol.* 15 janvier 1933, p. 112.

KAY et SKILL. — *Bioch. J.* N° 28, 1934.

KAY et GUYATT. — *Nature*, N° 131, 1933 p. 464.

SOBEL, GOLDFARB et KRAMER. — *J. Biol. Chem.* N° 108, février 1935, p. 395.

IV. — FER ET ALUMINIUM

BROCK et DIAMOND. — *J. Pédiatr.* 4 avril 1934, pp. 442-453. — *An. J. dig. and Nutrition*, 3 janvier 1937, p. 829.

COX, DODDS, WIGMANN et MURPHY. — *J. Biol. Chem.* p. 92, 1931.

DEOBALD et ELVEJHEM. — *Ann. J. physiol.*, II, février 1935.

WALTNER. — *Bioch. Ztschr.* p. 188 et p. 381, 1927.

V. — THALLIUM

BACCAREDA. — *Giorn. ital. d. dermat. e. sif.* N° 76, février 1935, 45-87.

BICKEL et BUSCHKE. — *Klinische Wochenschrift*, N° 16, 16 avril 1932.

BUSCHKE et JACOBSON. — *Klinische Wochenschrift*, N° 8, 25 février 1933.

BUSCHKE et PESER. — *Klin. Wochens.*, N° 31, 30 juil. 1932, p. 1.289. —

Klin. Wochens., N° 30, 23 juillet 1932, p. 1.249.

DAL CALLO. — *La Sperimentale*, 15 novembre 1924.

FANTON. — *La Clinica pediatrica*. Juin 1927, p. 483.

VASSARHELYI. — *Dermat. Wochensch.* N° 45, 10 nov. 1928.

VI. — IODE

BLAIZOT et Mlle LISSOT. — 1^{er} Congrès soc. path. comparée. (2^e vol. p. 373).

CHILDESTER et ALWORTH. — *Internat. Clin.* N° 91, sept. 34-363-72.

KELLY. — *Bioch. J.* N° 19, 1925.

PUPPEL et CURTIS. — *Arch. int. med.* N° 58, décembre 1936.

SANDBERG et HOLLY. — *J. of. Biol. Chem.* N° 99, p. 547.

VII. — PLOMB

AUB, FAIRHALL, MINOT, RESINKOFF. — *Médecine*, 4, 1, 1925.

CAFFEN. — *Radiology*, N° 17, p. 957, 1931.

COLAPINTO. — *Med. d. lavoro*, N° 25, pp. 444-446, 1934.

KASAHARA et HORASHIMA. — *Kinderheilk.* N° 56, p. 457, 1934.

Mc. KHANN et C. VOGT. — *J. Am. Méd. Assoc.* p. 101, 1933.

MIMURA. — *Jap. J. M. Sc. Pharmacology* IV, 8 septembre 1935.

PARK. — *Am. J. dis Childr.* N° 38, p. 899, avril 1930 et N° 41, p. 485, mars 1931.

QUELOZ. — *Thèse de Genève* 1937.

RUTISHAUSER. — *Arch. f. gewab path.*, mars 1932. — *Rev. mensuelle suisse d'odontologie* 1935, N° 2. — *Presse Médicale*, mai 1935, p. 789-92. —

Proc. Soc. Exp. Bio. and Méd. N° 30, p. 248, 1922.

SIEBER. — *Arch fur exp. Path. u. Pharmacol.* pp. 181, 273-280, 1936.

VOGT. — *Am. J. Röntgenol.* N° 24, p. 550, 1930. *J.A.M.A.* N° 98, p. 125, janv. 1932 et 1933.

YASUMAYA. — *Le Nourrisson*. Janvier 1936.

VIII. — FLUOR

BARDELLI et MENZANI. — *Annali d'Igiene* 1935, juin. *In Rev. de Pathol.* juillet 1936, N° 478.

Mlle BAZILLE. — *Thèse doct. pharm.* Paris 1935.

BERGARA. — *Rev. Soc. Arg. de Biol.*, N° 3, 1927. *C. R. Soc. de Biol.* N° 97, juillet 1927.

- BERTALELLI. — *Pensiero med.* 15, novembre 1926.
 BOULEY. — *Thèse de Paris*, 1937 (Médecine).
 CHANELES. — *C. R. S. Biol.*, 102, déc. 1929.
 — *Rev. Soc. Arg. de biol.*, N° 5, 1929, pp. 317-385.
 MAC CLURE et MITCHELL. — *J. Agr. Research*, 1931, N° 42.
 COMPAIN. — *Maroc Médical*, 1927, p. 69.
 CHARBONE, DELGARO-CORREA. — *Arch. latino-am de pediat.* 23 octobre 1929.
 CRISTIANI. — *P.-M.* juillet 1926.
 — *Bull. Intern. du Travail.* Genève 1930.
 — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, p. 103. 1931, p. 107. 1932, 421.
 — *Schweig. Méd. Wchens. Chr.* N° 59, janvier 1929.
 — *Ann. d'hy.* N° 8, juin 1930.
 CRISTIANI et CHAUSSE. — *C. R. Soc. Biol.* 1927, p. 96.
 DIDIER (Mine). — *Thèse Doct. Pharm.* Bordeaux, 1932.
 EVANS, SOHN, PHILIPS et HART. — *J. Dairy sc.* 21, 81-84, 1938.
 FEIL. — *Paris Médical*, septembre 1930.
 GAUD, CHARNOT et LANGLOIS. — *Bull. Inst. Hyg. du Maroc*, 1934. Vol. 1 et 2.
 GOLDENBERG. — *Journ. de Physiol et de Path. génér.* 1927, p. 25.
 KELLNER. — *Nuany-Schmiedeberg's Arch.* 192, 549-69, 1939.
 LABAT. — *Bull. Soc. Pharm.* Bordeaux 1931 et *Bull. Soc. Clinica Biol.* 1932.
 LANG. — *Klino Wechr.* 1939. II. 1.035.
 MOLLER et GUDJONSSON. — *Acta Radiol.* XIII, 70.
 NAVARRE. — *Ann. d'Hyg.* 1932, T. 10.
 PACHABY. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.* p. 166, N° 14, 1932.
 PAUTRAT. — *Thèse de Paris*, 1935.
 PÉHU, POLICARD et DUFOUR. — *Presse Médicale*, juillet 1931.
 POWLOVIC et BOGANOVIC. — *C. R. Soc. Biol.* p. 109, 19 février 1932.
 ROHOLM. — *Archiv. für Thierheilkunde*, 67, H. 5.
 — *Klin. Wochens.* N° 40, 1936.
 SIMADA TABAMI. — *Fukuoka Acta Med.* 36, N° 6.
 SIMONI. — *C. R. Soc. Biol.* p. 124, 1937, p. 1.375.
 SETTE. — *C. R. Soc. Biol.* N° 93, 1928, pp. 1.094-1.096.
 — *Bull. Soc. Radiol. Méd. France* 1926, p. 227.
 SPEDER et FOURNIER. — *Soc. Méd. et Hyg. du Maroc*, Avril 1935.
 — 2^e *Congrès des Médecins électro-radiol.* Bruxelles 1935.
 — *Soc. Méd. et Hyg. du Maroc*, Avril 1935.
 SEDER. — *J. de Rad. et d'électr.* t. 20, N° 1.
 SUTRO. — *Arch. pathol.* 1935.
 VELU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, p. 108.
 VELU. — *Arch. de l'Institut Pasteur d'Algérie*, mars 1932.
 — *Maroc Médical*, 1922, N° 3, 1934, N° 141.
 — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, N° 108.
 — *Bull. de l'Acad. de Médecine.* T. CIX, N° 10, 7 mars 1933.
 VELU et ZOTTNER. — *C. R. Soc. Biol.* p. 109, 12 fév. 1932.

CHAPITRE III

OSTÉOSES PAR DÉSÉQUILIBRE

- ALQUIER. — Contribution à l'étude sur le rat du rachitisme expérimental et des régimes ou substances anti-rachitiques. *Bull. Soc. Scient. d'Hyg. d'Alger*, N° 18, 1930.
 ALQUIER, ASSELIN, KOGANE et SYLVESTRE DE SACY. — Variations de la compositions minérale du tissu osseux chez le rat normal, rachitique

- et guéri du rachitisme expérimental. *Bull. Acad. Sciences*. 3 février 1930.
- AUBERTIN et MOLLARET. — *C. R. Soc. Biol.* 1932.
- H. BÉNARD. — Régulation hormonale du métabolisme du calcium. *Congrès Int.* 1937.
- BIANCANI. — Rachitisme expérimental, U. V. et huile de foie de morue. *Rev. d'Actinol.* 1925.
- BOOTH, HENRY et KON. — *Chem. Ind.* 1935, p. 270, 54.
- BINET. — Le rachitisme expérimental. *Rev. de Techn. Médicale*. Novembre 1924, p. 745.
- BLUM, DELAVILLE, CAULAERT. — Phénomènes d'ossification et de décalcification et état physico-chimique du sang. *Presse Médicale*, 17 juin 1925.
- CANELLI. — Le traitement du rachitisme expérimental. *Le Nourrisson*, janvier 1930.
- CATHALA. — Les régimes déséquilibrés, 1938.
- CHRISTON. — Etude sur le rachitisme expérimental. *Thèse de Paris*, 1924.
- COLLUM, SIMMONDS, BECKER et SHIPLEY. — Etudes sur le rachitisme expérimental. *Journ. of Biol. Chem.* 1926.
- CORYN. — *Presse Médicale*, 21 avril, 20 nov., 25 décembre 1937, 12 fév. 1938.
- COSTE. — *Presse Médicale*, 23 mai 1934.
- DARRICAN. — Modifications du système osseux du rat sous l'influence du rachitisme expérimental. *Rev. de Path. comparée*, 5-20 déc. 1929.
- DECOURT. — Ostéopathies de carence et parathyroïde. *Progrès Médical*, déc. 1903, *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 18 avril 1932, 18 déc. 1933, 25 octobre 1935.
- DEBRAY. — Histologie pathologique du rachitisme. *Thèse de Paris*, 1925.
- ECKSTEIN. — Recherches expérimentales sur le rachitisme. *Klin. Woch.* N° 3, Janvier 1924.
- Recherches expérimentales et histologiques sur le rachitisme des rats et sur l'action des irradiations de la lampe à arc. *Arch. f. Kinderheil.* LXXIV, fasc. I, 1924.
- FEUILLIE. — Rachitisme expérimental par chocs dyscrasiques. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1924, XC.
- CABINO FERNANDO GARCIA. — Trabajo experimental sobre el raquistisino en ratas. *Revista Odontologica*. Buenos-Ayres. Août 1930.
- GUILLAUMIN. — Calcium et calcémie chez l'homme.
- GREEN et MELLANBY. — *Bioch. J.* 1928, p. 102, 22.
- GYORGY, JENKE. — Untersuchungen ueber die experimentelle Rachitis. *Kinderheil.* janv. 1927, CXV.
- GYORGY, JENKE et POPOVICI. — Untersuchungen ueber die experimentelle Rachitis. *Jahrb. f. Kinderh.* mars 1926, CXII.
- HARRIS et BUNKER. — The J. of Nutrition, 1935, p. 301. N° 9.
- HARVIER et LAFFITE. — *Presse Médicale*, 6 juillet 1931.
- HAURRY. — Calcium content of striated muscle of rachitis animal. *J. Biol. Chem.* nov. 1930. N° 89.
- HOLST. — *J. Hyg.* 1927, p. 437, N° 26.
- KARELITZ et SHOHL. — Rachitisme chez le rat. Etude du métabolisme. *Journ. of Biol. Chem.* 1927, N° 2, p. 73.
- Rachitisme chez le rat. Effet de l'addition de phosphate au régime des rats rachitiques *Journ. of Biol. Chem.* 1927, N° 2, p. 73.
- KAY. — The possible significance of hexose phosphoric esters in ossification. *Bioch. J.* 1924, N° 18.
- KUNDE, CARLSON, WILLIAMS. — *Ann. Journ. of. physiol.* 1927.
- LABBÉ et FABRYKANI. — Le phosphore.

- LABBÉ, ESCALIER et JUSTIN-BESANÇON. — Osteopathie fibrogéodique décalcifiante. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop.* Paris, 21 décembre 1931.
- LECOQ et VILLUIS. — Action de quelques dérivés calciques sur l'évolution du rachitisme expérimental du rat. *C. R. Soc. Biol.* 1932, CIX, p. 539.
- Action de quelques composés inorganiques du phosphore. *C. R. Soc. Biol.* 1932, CIX, p. 630.
- Action de quelques glycérophosphates. *C. R. Soc. Biol.* 1932, CX, p. 687.
- Action de quelques composés phosphorés minéraux et organiques dans le traitement du rachitisme expérimental du rat blanc. *La Pharmacie Française*, janv. 1933. *J. de Chimie et de pharmac.* 16 avril 1932.
- LECOQ et BARRAN. — *C. R. Soc. Biol.* 17 nov. 1934.
- LECOQ et GALLIER. — Le phosphore est-il doué de propriétés anti-rachitiques ? *C. R. Soc. Biol.* 21 juillet 1934.
- LESNÉ. — Rachitisme expérimental et rachitisme humain. *Rev. Méd. franc.* Déc. 1936 et 1927.
- Rachitisme expérimental. Traitement du rachitisme. *C. R. des Journées Méd. de Paris. Ev. Méd. Française.* N° 2, février 1927.
- LESNÉ et Mlle DREYFUS-SÉE. — Rapport au 2^e Congrès Intern. de pathol. comparée.
- LESNÉ et DE GENNES. — Le rachitisme et la tétanie.
- LOEPER. — Intoxication et carence alimentaire.
- LIÈVRE. — *L'ostéose parathyroïdienne.* Physiologie des parathyroïdes. (*Biol. Méd.* Mars et avril 1938).
- LOWE et STEENBOCK. — Cereals and rickets. *Bioch. J.*, 1931, N° 30.
- MACH et RUTISHAUSER. — Ostéodystrophies rénales. *Helv. Med. Acta.* Vol. 4, f. 4, 1937.
- MARFAN. — Le rachitisme expérimental. *Presse Médicale*, 1925, N° 4. *Rev. de Méd.* juillet 1932, n° 7.
- *Le nourrisson*, mai 1933 ; *Le Prog. Médical*, avril 1932 ; *La Gazette des Hôpitaux*, 25 janvier 1933.
- Clinique des maladies de la 1^{re} enfance. *Traité de l'allaitement.*
- Mc CALLUM. — Étude sur le rachitisme expérimental. *Journ. Biol. Chem.* 1926, 70.
- MELLANBY. — *The Lancet*, 15 mars 1919 et 17 avril 1920.
- Experimental Rickets. *Councils Med. Research Council.* London, 1921.
- *Brit. Med. J.* (I) 1922, p. 790 (II) p. 832 ; (I) 1924, p. 895 ; (I) 1930 p. 677.
- *Journ. Physiol.* 1926, p. 24, 61. — *J. A. M. A.* 1931, p. 325 p. 96.
- MORELLE. — Aspects histologiques des mutations calciques dans la guérison du rachitisme expérimental. *C. R. Soc. Biol.* 104, juin 1930.
- MORIN et BOUCOMONT. — Modification de la chronaxie dans le rachitisme expérimental du rat. *C. R. Acad. des Sciences*, 22 février 1911.
- MOULONGUET et Mlle DOBKÉVITCH. — *C. R. Soc. Biol.* 25 juin 1927 et 16 mars 1929.
- MOURIQUAND. — *Congrès de Méd. de Liège*, sept. 1930. — *Ac. de Méd.* 7 juin 1932. — *C. R. Ac. Sc.* 4 avril 1932 et 8 janv. 1934. — *Soc. Biol.* juillet 1932. — *Lyon Medical*, 13 décembre 1931. — *Paris Médical*, 29 octobre 1932. — *Médecine*, août 1930. — *Bruzelles Médical*, avril 1931. — *Journ. Méd. Française*, 1920. — *Le Nourrisson*, sept. 1936. — *Presse Médicale*, 7 nov. 1925 ; 18 mai 1926 ; 18 rév. 1928 ; 1^{er} fév. 1930 ; 27 mai 1931 ; 19 sept. 1931 ; 14 sept. 1932 ; 7 mars 1934 ; 12 oct. 1935 ; 27 mars 1935 ; *Rev. Médicale de Lyon*, 20 février 1932.

- NERVI. -- Contributo sperimentale allo studio del rachitismo (*Pediatrics*, 38 dec. 1930).
- OBERLING et GUERIN. — *C. R. Soc. Biol.* 11 déc. 1931 ; 1^{er} avril 1933 ; 7 mars 1936.
- OSER. — Le pH intestinal dans le rachitisme expérimental (*Journ. of Biol. Chem.* 1928-80).
- PALMER et KENNEDY. — Les besoins alimentaires fondamentaux pour la croissance du rat. *J. of Biol. Chem.* 1927, 74.
- PALMER et MOTHAM. — The influence of phytin and of fats on the production of rickets by a cereal diet *Biochem. J* 33, 512-15, 1939.
- Mme RANDOUIN et SIMONET. — Carence et déséquilibre minéraux. *Rapp. au II^e Congrès Soc. Path. comparée*.
- Introduction à l'étude de la physio-pathologie des m. par déséquilibre alim. *Bull. soc. sc. Hyg. alim.* 1923, N° 11.
- Mme RANDOUIN et LECOCQ. — Est-il possible de produire du rachitisme expérimental chez le cobaye. *C. R. Acad. Sc.* 191, 27 octobre 1930.
- REMOND, SOULA et CAUQUIL. — *Bull. Ac. Méd.* 1928.
- RIBADEAU-DUMAS. — *Pr. Méd.* fév. 1931 ; *Sem. d'Hop. de P.* avril 1930 ; *Bull. Soc. Péd.* Fév. 1930. — Question cliniques d'actualité, 1932.
- ROBIN. — Maladies par carence en médecine vétérinaire. *Paris Médical.* Oct. 1930.
- RYGH. — *Z. f. Vitaminforschung*, 3, 1934, p. 164. — *Bull. soc. ch. Biol.*, 4 février 1936.
- SCHULTZER. — Le métabolisme de P et de Ca chez des jeunes rats soumis à un régime rachitique. *Soc. Biol.* 1925, p. 1.005.
- Le Ca et le P. minéral du sérum des rats rachitiques. *Soc. Biol.* 1925, p. 1.008.
- SHIPLEY et PARK. — *An Pathol. Bull. John Hopkins Hosp.* Tome 33.
- STEENBOCK, BILACKE et THOMAS. — *J. of Biochem* 85.
- SHOHL et BENNETT. — Rickets in rats. *J. Biol. chem.* Août 1927.
- SHOHL, BENNETT et WEED. — Le rachitisme des rats. Métabolisme de Ca et P chez les rats nourris avec des régimes non rachitigènes. *J. of Biol. Chem.* 1928, 79, N° 1.
- TURPIN. — Le rachitisme expérimental. *Progrès Médical*, 16 juin 1923.
- WEISSENBAACH et LIÈVRE. — Deux cas d'ostéopathies de carence. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hop. de Paris* ; juillet 1935.
- WILDER et HOWELL. — Etiology and diagnosis in hyperparathyroidism *J.A.M.A.* 1936, T. 106.
-

LANGRES. — IMPRIMERIE CHAMPENOISE

1111